



über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Apixaban (neues Anwendungsgebiet)

Vom 20. Juni 2013

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten.....	14
4. Verfahrensablauf	14
5. Beschluss	16
6. Anhang	23
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	23
B. Bewertungsverfahren	28
1. Bewertungsgrundlagen	28
2. Bewertungsentscheidung.....	28
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	28
2.2 Nutzenbewertung	28
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	28
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	28
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29
2.2.4 Therapiekosten	29
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	31
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	36
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	37
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	37
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	38

5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Pfizer Deutschland GmbH.....	38
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ).....	130
5.3	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH.....	153
5.4	Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.....	169
5.5	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	187
5.6	Stellungnahme der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie) und der GTH (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung).....	203
5.7	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	223
5.8	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa).....	234
D.	Anlagen.....	246
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	246
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	277

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens dieser Arzneimittel und seiner therapeutischen Bedeutung. Hierzu gehören gemäß § 3 Nr. 2 AM-NutzenV auch Arzneimittel, die ab dem 1. Januar 2011 erstmals in den Verkehr gebracht worden sind und die nach dem 1. Januar 2011 ein neues Anwendungsgebiet erhalten haben. Ein neues Anwendungsgebiet ist nach § 2 Absatz 2 AM-NutzenV ein Anwendungsgebiet, für das nach § 29 Absatz 3 Nummer 3 des Arzneimittelgesetzes eine neue Zulassung erteilt wird oder das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Apixaban wurde am 15. Juni 2011 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten –Taxe (Lauer- Taxe) gelistet.

Am 19. November 2012 hat Apixaban die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von

Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABI. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 17. Dezember 2012, innerhalb von vier Wochen nach Erteilung der Zulassung, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Apixaban mit dem neuen Anwendungsgebiet

„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).“

beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. April 2013 auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Apixaban im oben genannten neuen Anwendungsgebiet gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Apixaban nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Neu zugelassenes Anwendungsgebiet für Apixaban (Eliquis[®]) gemäß Fachinformation:

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).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte auf Basis des vom pharmazeutischen Unternehmer in der Beratungsanforderung vom 19.03.2012 übermittelten Anwendungsgebietes:

„Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1) inklusive Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind.“

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Apixaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren inklusive Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind" ist:

A für Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind:

Vitamin-K-Antagonisten

B für Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind:

Acetylsalicylsäure (ASS) in der für die Indikation zugelassenen Dosierung

Das zum damaligen Zeitpunkt angegebene Anwendungsgebiet weicht von der Zulassungsentscheidung der EMA und der Formulierung der erteilten Zulassung ab. Die Passage „inklusive Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind“ ist in dem von der EMA erteilten Anwendungsgebiet nicht enthalten. Die EMA führt demgegenüber aus, dass die vorgelegten Daten den Einschluss der Patientengruppe „Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind“ nicht stützen. Die EMA hat infolge dieser Einschätzung diese Patientengruppe nicht in dem zugelassenen Anwendungsgebiet eingeschlossen¹.

Der Wirkstoff Apixaban ist damit entgegen dem vom pharmazeutischen Unternehmer beantragten und vom G-BA beratenen Anwendungsgebiet nicht für die Behandlung von Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind, zugelassen.

Die Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe (B) ist daher für den vorliegenden Beschluss nicht relevant und entfällt.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

¹European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012 [S.51;81]

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO des G-BA:

zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Für die Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten sind grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

Phenprocoumon, Wafarin, Rivaroxaban, Dabigatran, Dipyridamol/ASS, Ticlopidin, Clopidogrel (Monotherapie und in Kombination mit ASS), ASS

Arzneimittel mit dem Wirkstoff Acetylsalicylsäure sind für die oben genannte Indikation in Deutschland in den Dosierungen von 50 mg bis 250 mg zugelassen.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Folgende Beschlüsse des G-BA liegen vor:

Neben den Beschlüssen für Arzneimittelanwendungen, in denen ein patientenrelevanter Nutzen bereits festgestellt worden ist, ist bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen, dass die Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot nicht dagegen sprechen.

Es liegen Beschlüsse des G-BA zu Clopidogrel als Monotherapie (Beschluss vom 18. September 2009) und in der Kombinationstherapie mit ASS (Beschluss vom 16. Dezember 2010) über eine Verordnungseinschränkung (AM-RL, Anlage III, Nr. 21, 21a) sowie eine Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zu einem geplanten Verordnungsausschluss für Dipyridamol/ASS (Beschluss vom 16.06.2011), (AM-RL, Anlage III, Nr. 53) vor.

zu 4. Aufgrund des vom pharmazeutischen Unternehmer in der Beratungsanforderung übermittelten Anwendungsgebietes hat der G-BA festgelegt, dass die Patientengruppe, für die Vitamin K – Antagonisten für die Behandlung infrage kommen, zu unterscheiden ist, von der Patientengruppe, für die eine Therapie mit Vitamin K- Antagonisten ungeeignet ist.

Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet.

In der Gesamtsicht der Evidenzlage wird die vorhandene Datenlage zu Dabigatran, Rivaroxaban bislang noch als unzureichend bewertet. Es liegen derzeit noch nicht ausreichend Erfahrungswerte im Vergleich zu anderen Medikamenten für dieses Anwendungsgebiet vor. Hinsichtlich der Kombinationsbehandlung Dipyridamol/Acetylsalicylsäure gibt es keinen Be-

leg dafür, dass die Mortalität reduziert wird. Zudem stehen einem Hinweis auf einen Nutzen bezüglich der Verhinderung nicht-tödlicher Schlaganfälle Hinweise auf einen Schaden durch das Auftreten von schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Blutungen, Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschten Ereignissen insgesamt gegenüber. Demnach werden die oben genannte Wirkstoffe (Dabigatran, Rivaroxaban, Dipyridamol/Acetylsalicylsäure) nicht für die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Betracht gezogen. Der Wirkstoff Clopidogrel wurde aufgrund der Verordnungseinschränkungen durch die AM-RL, Anlage III nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die beste Evidenz liegt nach Einschätzung des G-BA für Vitamin-K-Antagonisten vor. Für die im Anwendungsgebiet beschriebenen Patienten stellen Vitamin-K-Antagonisten die Standardtherapie dar. Folglich werden anhand der vorliegenden Evidenz für Vitamin-K-Antagonisten diese Wirkstoffe als zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet angesehen.

zu 5. Mehrere Alternativen bestehen nicht.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Vitamin-K-Antagonisten“ werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie für Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind (ARISTOTLE-Studie; n=18.201) herangezogen.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Apixaban (neues Anwendungsgebiet) wie folgt bewertet:

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) liegt für Apixaban ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet.

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 weisen jedoch auf eine große Heterogenität der eingeschlossenen Länder (auch innerhalb Europas) bzw. Zentren bezüglich der Güte der Einstellung der für die Behandlung im VKA-Arm notwendigen Gerinnungszeit (INR-Zielbereich 2,0 bis 3,0) der VKA-Behandlung hin. Die medianen TTR-Werte (Time in Therapeutic Range [TTR]) der einzelnen Länder in der ARISTOTLE-Studie lagen zwischen 46 % und 80 %².

Die Güte der Einstellung der INR hat einen großen Einfluss auf die Ereignisraten sowohl für Blutungs- als auch thrombotische Ereignisse. Daher hat die INR-Einstellung des Kontrollarms ein hohes Potenzial für eine Effektmodifikation gegenüber Apixaban. Da die TTR nicht als patientenindividueller Wert berichtet wurde, sondern als zentrumspezifischer Wert, war eine genauere Untersuchung des Einflusses des Patientenmerkmals INR-Einstellung nicht möglich.

Damit bleibt aufgrund der länder- bzw. zentrumsspezifischen Unterschiede unklar, inwieweit die Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie die Versorgungssituation einer Therapie mit Apixaban bzw. Vitamin-K-Antagonisten (VKA) in Deutschland adäquat abbilden.

Eine weitere mögliche Unsicherheit im Hinblick auf eine generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse liegt bezüglich einer Effektmodifikation hinsichtlich des Alters vor. Die EMA wertet diese Heterogenität als Zufallsbefund. Der G-BA folgt insoweit der Auffassung der EMA, als dass er eine separate Bewertung einzelner Alterskohorten als nicht geeignet ansieht, eine mögliche Unsicherheit der Studienergebnisse hinsichtlich eines Alterseinflusses kann jedoch nicht abschließend ausgeräumt werden.

In der Gesamtbetrachtung verbleiben Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie, trotz ihrer methodischen Güte und Größe. Entsprechend dieser Unsicherheiten liegen die notwendigen Voraussetzungen für eine Heraufstufung der Aussagesicherheit einer einzelnen Studie von einem Hinweis auf einen Beleg zum Nachweis eines Zusatznutzens nicht vor.

Ausmaß des Zusatznutzens

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Apixaban (neues Anwendungsgebiet) für die VKA-Population auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vitamin-K-Antagonisten (VKA) handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens.

Endpunktübergreifende Aspekte

Das Ziel einer antithrombotischen Behandlung von Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern ist die Verhinderung von embolischen/thrombotischen Ereignissen wie Schlaganfällen oder systemischen Embolien bei möglichst weitgehender Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere von schweren Blutungsereignissen.

Bei der 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

² Wallentin L: Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warafin at Different Levels of INR Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Circulation* 2013;127:2166-2176

größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen). Es ist davon auszugehen, dass das Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Ziel-INR-Bereich (TTR) die Studienergebnisse beeinflusst. Die EMA stellt fest, dass die TTR einen maßgeblichen Einfluss auf die Studienergebnisse hat. Die Überlegenheit von Apixaban gegenüber Warfarin war geringer bzw. ging ganz verloren in Situationen, in denen der INR-Wert gut eingestellt war³.

Aufgrund der besonderen Bedeutung der INR-Einstellung für die Ereignisraten im Warfarin-Arm berücksichtigt der G-BA die TTR bei der Betrachtung der Größe der Effekte der einzelnen Endpunkte und der klinischen Relevanz der Effekte, da die positiven Effekte für Apixaban im Vergleich zu Warfarin in Zentren mit guter INR-Einstellung minimiert werden bzw. ganz verloren gehen.

Im Versorgungskontext in Deutschland wird im Mittel ein erheblich besserer Wert der INR-Einstellung bei den betroffenen Patienten angenommen, als in der überwiegenden Zahl der Studienzentren in der ARISTOTLE-Studie. Der Median der INR-Werte im therapeutischen Bereich von 2-3 (TTR) lag für Deutschland in der ARISTOTLE-Studie im Warfarin-Arm bei über 70 % (die medianen TTR-Werte der einzelnen Länder lagen zwischen 46 % und 80 %) ⁴, der Median über die gesamte Studienpopulation im Warfarin-Arm lag bei 66,0 % ⁵.

Mortalität (Gesamtüberleben)

Für das Gesamtüberleben liegt für die Gesamtpopulation der ARISTOTLE-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Warfarin vor. Der statistisch signifikante Unterschied mit einem p-Wert von 0,047 wird von der EMA als borderline-Signifikanz bezeichnet. Es liegt ein Hazard-Ratio von 0,89 [KI 0,80; 1,00], [Ergebnisanteil 6,6 % vs. 7,4%] mit einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von 0,8 % vor. Es wurde keine Überlegenheit von Apixaban in den Einzelkomponenten kardiovaskuläre und nicht kardiovaskuläre Mortalität gezeigt.

In Studienzentren, in denen eine hohe TTR erreicht wurde, waren die Effekte schwächer ausgeprägt bzw. verloren. In Quartile eingeteilte TTR-Werte der Zentren (TTRc) zeigen einen Anstieg des HR von 0,81 des 1. Quartils (TTRc < 58,1 %) auf ein HR 1,04 (TTRc >= 72,2 %) im 4. Quartil. In den einzelnen Quartilen lag keine Signifikanz der Ergebnisse vor⁶.

Kombinierter Endpunkt (primärer Endpunkt): Schlaganfall und systemische Embolien (Symptomatik)

Hinsichtlich des primären Endpunktes lag für die Gesamtpopulation der ARISTOTLE-Studie ein signifikantes Ergebnis mit einem HR von 0,79 (KI 95% 0,66; 0,95) vor.

³European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012 [S.33;50;67;78]

⁴Wallentin L: Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warafin at Different Levels of INR Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. European Society of Cardiology - ESC-Kongress. Paris, 27.-31. August 2011. [Stellungnahme der AkdÄ]

Wallentin L: Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warafin at Different Levels of INR Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Circulation 2013;127:2166-2176; 02.05.2013

⁵European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012 [S.32]

⁶ European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012 [S.33;50;67;78] [Tab. E6]

In Quartile eingeteilte TTR-Werte der Zentren (TTRc) zeigen einen Anstieg des HR von 0,78 des 1. Quartils (TTRc < 58,1 %) auf ein HR 0,81 (TTRc \geq 72,2%) des 4. Quartils. In den einzelnen Quartilen lag keine Signifikanz der Ergebnisse vor⁷.

In der ARISTOTLE-Studie traten weitaus mehr Schlaganfälle als systemische Embolien auf, so dass zu erwarten ist, dass das Ergebnis für diesen Endpunkt im Wesentlichen durch die Komponente Schlaganfall bestimmt wird.

Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) (Symptomatik)

Für den Endpunkt Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Warfarin vor (HR 0,79 [KI 0,65; 0,95], ARR 0,6% [Ergebnisanteil 2,2 % vs. 2,8%]. Der Unterschied zugunsten von Apixaban war 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]; ARR 0,5 %).

Hinsichtlich des Auftretens ischämischer Schlaganfälle sowie Schlaganfälle unbekannter Ursache lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Für den Endpunkt zu Behinderung führender Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und Warfarin (HR=0,84; 95%-KI [0,58; 1,20]).

Weitere Endpunkte: Systemische Embolien, Myokardinfarkt, TIA (Symptomatik)

Für die jeweiligen Endpunkte systemische Embolien, Myokardinfarkt, TIA liegen kein statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Blutungsereignisse (Nebenwirkungen)

Sowohl größere Blutungen (3,6 % vs. 5,1 %; ARR 1,5 %; HR 0,69 [0,60; 0,80]) als auch klinisch relevante nicht größere Blutungen (3,5 % vs. 4,9 %; ARR 1,4 %; 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 %; ARR 2,9 % HR 0,68 [0,61; 0,75]).

In der Gesamtbewertung verblieb beim kombinierten Blutungsendpoint hinsichtlich relevanter Effektmodifikation 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

⁷European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012 [S.34 Tab.E6]

geringer ausgeprägt als in der Gesamtpopulation (HR 0,68 [0,61; 0,75]); 5,9 % vs. 7,8 %; ARR = 1,9 %).

Hinsichtlich größerer Blutungen zeigt sich, dass in Studienzentren in denen eine bessere INR Kontrolle vorhanden war für Apixaban numerisch günstigere Effekte vorliegen, gleichwohl die Effekte in diesen Zentren geringer sind als in Zentren mit einer schlechten INR Kontrolle.

In Zentren, unterteilt in Quartile der INR-Werte, liegen signifikante Unterschiede nur für die Zentren vor, in denen die INR-Kontrolle unterhalb des Median lag (INR-Kontrolle < 1. Quartil [HR 0,44 (KI 95%: 0,27 – 0,72); INR-Kontrolle \geq 1. Quartil bis < Median [HR 0,60 (KI 95%: 0,47 – 0,76)]. Es liegen keine signifikanten Unterschiede mehr vor für Zentren, in denen die INR-Kontrolle oberhalb des Median lag (INR-Kontrolle \geq Median bis < 3. Quartil [HR 0,87 (KI 95%: 0,70 – 1,08; INR-Kontrolle \geq 3. Quartil [HR 0,70 (KI 95%: 0,48 – 1,03)]⁸.

Zu bedenken ist, dass hinsichtlich der Operationalisierung des Komplexes „Blutungen“ unter „größeren Blutungen“ (intrakraniell und extrakraniell) auch hämorrhagische Schlaganfälle erfasst wurden, so dass eine Überlappung der Endpunkte bestand.

Für größere Blutungen anderer Lokalisation (extrakraniell, inkl. gastrointestinal) lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Apixaban vs. Warfarin mit einem HR von 0,79 vor (3,0 % vs. 3,8 %; ARR 0,8 %; HR 0,79 [0,68; 0,93]).

Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Therapieabbrüche wegen (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse

Für die Rate an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis ergab sich in der um die Blutungsereignisse bereinigte Auswertung aus der Stellungnahme von BMS⁹ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Apixaban (HR = 0,96 [95%-KI 0,93; 0,99]; 78,4 % vs. 79,2 %; ARR = 0,8%), während es für die SUE (HR = 0,97 [95%-KI 0,92 bis 1,02]) und Abbrüchen wegen UE (HR = 0,91 [95%-KI 0,80 bis 1,04]) keine Unterschiede gab. Für die Therapieabbrüche wegen SUE lag ein signifikanter Vorteil für Apixaban mit einem HR von 0,806 (ARR = 0,6 %) vor.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vitamin-K-Antagonisten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Apixaban zeigt eine gering ausgeprägte Verbesserung der Gesamtmortalität gegenüber Warfarin (HR 0,89 [95 %-KI 0,80; 1,00]; ARR 0,8 %) sowie eine ebenfalls gering ausgeprägte Verringerung von hämorrhagischen Schlaganfällen (40 (0,4 %) vs. 78 (0,9 %), Patienten mit Ereignis; HR 0,51 [0,35; 0,75]; ARR 0,5 %). Hinsichtlich der Verringerung von systemischen Embolien und ischämischen Schlaganfällen liegt kein signifikanter Unterschied vor. Größere Blutungen (intrakraniell und extrakraniell) (3,6 % vs. 5,1 %; ARR 1,5 %; HR 0,69 [0,60; 0,80]) und auch größere Blutungen anderer Lokalisation (extrakraniell, inkl. gastrointestinal)

⁸ European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012, [S. 54 Tab S3 und S. 67]

⁹ schriftlichen Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Pfizer Deutschland GmbH

[HR 0,79 [0,68; 0,93] (3,0 % vs. 3,8 %; ARR 0,8 %) sowie klinisch relevante nicht größere Blutungen (3,5 % vs. 4,9 %; ARR 1,4 %; HR 0,70 [0,60; 0,80]) traten unter Apixaban signifikant seltener auf als unter Warfarin.

Das Ausmaß der in der Gesamtstudie erhobenen Effekte ist aufgrund des Einflusses der TTR auf die Effektgrößen kritisch zu hinterfragen, insbesondere hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Bei Patienten mit gut eingestellten INR-Werten sind die positiven Effekte von Apixaban im Vergleich mit Warfarin in der ARISTOTLE-Studie zum Teil nicht mehr vorhanden, zum Teil in ihrer Effektgröße deutlich niedriger. Damit ist davon auszugehen, dass die bereits in der Gesamtstudie gering ausgeprägte Größenordnung der Endpunkte im deutschen Versorgungskontext ein gegenüber der Studie noch deutlich verringertes Ausmaß hat. Der Median der Güte der INR-Einstellung lag für Deutschland in der Studie deutlich über dem Median der Gesamtstudienpopulation.

Auch die EMA geht in ihrem Bewertungsbericht davon aus, dass in Zentren mit guter Einstellung der VKA-Therapie die Effekte geringer ausgeprägt sind bzw. ganz verloren gehen, gegenüber den beobachteten Effekten in der Gesamtstudienpopulation.

Zusammengenommen weist Apixaban in der Gesamtstudie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie statistische Vorteile bei der Beeinflussung von Krankheitsereignissen auf, die – für sich genommen – aufgrund der Schwere der durch sie verursachten Gesundheitsstörung als schwerwiegende Symptome (Schlaganfall) und schwerwiegende Nebenwirkungen (Blutungen) i.S.v. § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV bewertet werden können. Dies gilt im Ausgangspunkt auch für die Beeinflussung der Gesamtmortalität unter dem Gesichtspunkt der Verlängerung der Lebensdauer. Diese statistischen Vorteile gehen bei guter Einstellung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie allerdings verloren. Die in der Gesamtstudie geringen absoluten Risikoreduktionen für die Gesamtmortalität und für die Verringerung schwerwiegender Symptome sowie schwerwiegender Nebenwirkungen erreichen damit jedoch nicht ein relevantes oder bedeutsames Ausmaß, das entsprechend der AM-NutzenV für einen beträchtlichen Zusatznutzen erforderlich wäre. Vielmehr bewegen sie sich in einem Bereich, den der G-BA als mehr als geringfügig, aber nicht als bedeutsam bewertet. Die absoluten und relativen Größenordnungen der Effekte werden unter Berücksichtigung ihres Schweregrades gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom G-BA als eine moderate Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens bewertet und damit als einen geringen Zusatznutzen.

Die Bewertung der Patientengruppe „Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten ungeeignet sind“ entfällt, da wie unter dem Abschnitt 2.1 „zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt diese Patientengruppe nicht von der Zulassung von Apixaban umfasst ist.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Eliquis® (Wirkstoff: Apixaban) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19.04.2013): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf

Patienten, die ungeeignet für eine VKA-Therapie sind, sind von der Zulassung nicht umfasst (siehe CHMP assessment report Eliquis, 20.09.2012, Seite 5, 51, 81).

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002148/WC500136575.pdf

Es ist kein Antidot für Apixaban verfügbar.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2013). In der Fachinformation wird keine maximale Therapiedauer angegeben. Als Behandlungsdauer wird rechnerisch ein Jahr angenommen. Laut Fachinformation von Apixaban sowie der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt eine kontinuierlich tägliche Einnahme.

Kosten der Arzneimittel:

Berechnungsgrundlage: Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2013)

Soweit die Arzneimittel festbetrags geregelt sind, wird auf den Festbetrag als Berechnungsgrundlage abgestellt.

Verbrauch:

Im Beschluss werden die Minimal-/Maximaldosierungen laut Fachinformation¹⁰ abgebildet.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonisten) ist es notwendig, dass eine regelmäßige Bestimmung der Thromboplastinzeit mindestens alle 3-4 Wochen durchgeführt wird. In der Praxis wird der TPZ als INR-Wert überwiegend aus dem Plasma bestimmt. Daher wurde für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten die GOP 32113 herangezogen. Die venöse Blutentnahme ist prinzipiell Bestandteil der ambulanten Komplexpauschale.

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

Die Rechenoperationen wurden mit gerundeten Zahlen hinsichtlich der Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr durchgeführt.

¹⁰Für den Wirkstoff Phenprocoumon wurde auf die Fachinformation von Phenprogamma®3; Stand 09/2011 abgestellt.

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA hat mit Schreiben vom 3. Januar 2012 eingegangen am 6. Februar 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 19. März 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 28. Februar 2012 statt.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel, § 11 Verfo wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 17. Dezember 2012 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 Verfo fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. Dezember 2012 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Apixaban (neues Anwendungsgebiet) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. März 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. April 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. April 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Mai 2013 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Juni 2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	19. März 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2013	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	30. April 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Mai 2013 21. Mai 2013 4. Juni 2013	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2013	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Juni 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Juni 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Apixaban (neues Anwendungsgebiet)

Vom 20. Juni 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Juni 2013 (BAnz AT 18.07.2013 B1), wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Apixaban in dem Anwendungsgebiet „Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen“ gemäß den Beschlüssen vom 7. Juni 2012 und 6. September 2012 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Apixaban

Beschluss vom: 20. Juni 2013

In Kraft getreten am: 20. Juni 2013

BAnz AT 01.08.2013 B4

Zugelassenes Anwendungsgebiet (neues Anwendungsgebiet vom 19. November 2012):

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).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vitamin-K-Antagonisten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vitamin-K-Antagonisten

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

Tabelle 1: Ergebnisse der Gesamtpopulation der ARISTOTLE-Studie (VKA-Population)¹

	Effektschätzer [95 %-KI] Apixaban vs. Warfarin	Ergebnisanteil Apixaban vs. Warfarin Absolute Risikoreduktion (ARR)	p-Wert
Mortalität			
Gesamtmortalität	HR 0,89 [0,80; 1,00]	6,6 % vs. 7,4 % (ARR = 0,8 %)	p = 0,047
Morbidität			
Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)	HR 0,79 [0,65; 0,95]	2,2 % vs. 2,8 % (ARR = 0,6 %)	p = 0,012
Schlaganfall (ischämisch, oder unbekannter Ursache)	HR 0,92 [0,74; 1,13]	1,8 % vs. 1,9 %	p = 0,422
Schlaganfall (ischämisch)	HR 1,02 [0,81; 1,29]	1,5 % vs. 1,5 %	p = 0,871
Schlaganfall (hämorrhagisch)	HR 0,51 [0,35; 0,75]	0,4 % vs. 0,9 % (ARR = 0,5 %)	p < 0,001
Schlaganfall (unbekannter Ursache)	HR 0,65 [0,33; 1,28]	0,2 % vs. 0,2 %	p = 0,212
Schlaganfall (zur Behinderung führend)	HR 0,84 [0,58; 1,20]	0,6 % vs. 0,7 %	p = 0,338
Systemische Embolien	HR 0,87 [0,44; 1,75]	0,2 % vs. 0,2 %	p = 0,702

Myokardinfarkt	HR 0,88 [0,66; 1,17]	1,0 % vs. 1,1 %	p = 0,372
TIA	RR 1,29 [0,91; 1,84]	0,8 % vs. 0,6 %	p = 0,176
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben		
Nebenwirkungen			
größere Blutungen, klinisch relevante nicht größere Blutungen (kombinierter Endpunkt: Nebenwirkungen)	HR 0,68 [0,61; 0,753]	6,8 % vs. 9,7 % (ARR = 2,9 %)	p < 0,001
Region: Europa ²	HR 0,74 [0,62; 0,88]	5,9 % vs. 7,8 % (ARR = 1,9 %)	k.A.
größere Blutungen	HR 0,69 [0,60; 0,80]	3,6 % vs. 5,1 % (ARR = 1,5 %)	p < 0,001
Intrakranielle größere Blutungen	HR 0,42 [0,30; 0,58]	0,6 % vs. 1,4 % (ARR = 0,8 %)	p < 0,001
größere Blutungen anderer Lokalisation (extrakraniell, inkl. gastrointestinal)	HR 0,79 [0,68; 0,93]	3,0 % vs. 3,8 % (ARR = 0,8 %)	p = 0,004
klinisch relevante nicht größere Blutungen	HR 0,70 [0,60; 0,804]	3,5 % vs. 4,9 % (ARR = 1,4 %)	p < 0,001
Gesamtrate UE ³	HR 0,959 [0,928; 0,991]	78,4 % vs. 79,2 % (ARR = 0,8 %)	k.A.
Gesamtrate SUE ³	HR 0,968 [0,919; 1,02]	31,1 % vs. 31,6 %	k.A.
Therapieabbrüche wegen UE ³	HR 0,910 [0,799; 1,036]	4,8 % vs. 5,2 %	k.A.
Therapieabbrüche wegen SUE ³	HR 0,806 [0,684; 0,949]	2,9 % vs. 3,5 % (ARR = 0,6 %)	k.A.
Schlaganfall, SE, größere Blutungen oder Mortalität (kombinierter Endpunkt: Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen)	HR 0,85 [0,78; 0,92]	11,1 % vs. 12,9 % (ARR = 1,8 %)	p < 0,001

¹Daten aus der Nutzenbewertung des IQWiG (Tab.10 und 26)

²bewertungsrelevante Subgruppenergebnisse

³Ergebnisse aus der schriftlichen Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Pfizer Deutschland GmbH

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Anzahl: ca. 926 000 bis 1 093 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Eliquis® (Wirkstoff: Apixaban) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. April 2013): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf

Patienten, die ungeeignet für eine VKA-Therapie sind, sind von der Zulassung nicht umfasst. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002148/WC500136575.pdf

Es ist kein Antidot für Apixaban verfügbar.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel				
Apixaban	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie; Vitamin-K-Antagonist				
Phenprocoumon	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Warfarin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
zu bewertendes Arzneimittel			
Apixaban	2 x 5 mg	100	730
Zweckmäßige Vergleichstherapie; Vitamin-K-Antagonist			
Phenprocoumon	0,75 mg – 4,5 mg ⁴	100	91,25 – 547,5
Warfarin	2,5 mg – 10 mg ⁴	100	182,5 – 730

⁴Mögliche Tagesdosen in der Erhaltungstherapie laut Fachinformation

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ⁵)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
zu bewertendes Arzneimittel		
Apixaban	177,05 €	175,00 € [2,05 € ⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie; Vitamin-K-Antagonist		
Phenprocoumon	17,84 € ⁷	15,23 € [2,05 € ⁶ ; 0,56 € ⁸]
Warfarin	17,84 € ⁷	15,79 € [2,05 € ⁶]

⁵ jeweils größte Packung

⁶ Rabatt nach § 130 SGB V

⁷ Festbetrag

⁸ Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten / Jahr
zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonisten)	Bestimmung der Thromboplastinzeit - aus Plasma (GOPa 32113)	0,60 €	regelmäßig mindestens alle 3 - 4 Wochen	13 - 17	7,80 € - 10,20 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zu bewertendes Arzneimittel	
Apixaban	1 277,50 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Vitamin-K-Antagonisten	36,70 € - 125,45 € (Warfarin)
(Warfarin, Phenprocoumon)	21,70 € - 93,58 € (Phenprocoumon)

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 20. Juni 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Juni 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Apixaban (neues Anwendungsgebiet)**

Vom 20. Juni 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Juni 2013 (BAnz AT 18.07.2013 B1), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Apixaban in dem Anwendungsgebiet „Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen“ gemäß den Beschlüssen vom 7. Juni 2012 und 6. September 2012 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Apixaban

Zugelassenes Anwendungsgebiet (neues Anwendungsgebiet vom 19. November 2012):

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 ≥ II).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vitamin-K-Antagonisten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vitamin-K-Antagonisten

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

Tabelle 1: Ergebnisse der Gesamtpopulation der ARISTOTLE-Studie (VKA-Population)¹

	Effektschätzer [95 %-KI] Apixaban vs. Warfarin	Ergebnisanteil Apixaban vs. Warfarin Absolute Risikoreduktion (ARR)	p-Wert
Mortalität			
Gesamtmortalität	HR 0,89 [0,80; 1,00]	6,6 % vs. 7,4 % (ARR = 0,8 %)	p = 0,047
Morbidität			
Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)	HR 0,79 [0,65; 0,95]	2,2 % vs. 2,8 % (ARR = 0,6 %)	p = 0,012
Schlaganfall (ischämisch, oder unbekannter Ursache)	HR 0,92 [0,74; 1,13]	1,8 % vs. 1,9 %	p = 0,422
Schlaganfall (ischämisch)	HR 1,02 [0,81; 1,29]	1,5 % vs. 1,5 %	p = 0,871

¹ Daten aus der Nutzenbewertung des IQWiG (Tab.10 und 26)

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



	Effektschätzer [95 %-KI] Apixaban vs. Warfarin	Ergebnisanteil Apixaban vs. Warfarin Absolute Risikoreduktion (ARR)	p-Wert
Schlaganfall (hämorrhagisch)	HR 0,51 [0,35; 0,75]	0,4 % vs. 0,9 % (ARR = 0,5 %)	p < 0,001
Schlaganfall (unbekannter Ursache)	HR 0,65 [0,33; 1,28]	0,2 % vs. 0,2 %	p = 0,212
Schlaganfall (zur Behinderung führend)	HR 0,84 [0,58; 1,20]	0,6 % vs. 0,7 %	p = 0,338
Systemische Embolien	HR 0,87 [0,44; 1,75]	0,2 % vs. 0,2 %	p = 0,702
Myokardinfarkt	HR 0,88 [0,66; 1,17]	1,0 % vs. 1,1 %	p = 0,372
TIA	RR 1,29 [0,91; 1,84]	0,8 % vs. 0,6 %	p = 0,176
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben		
Nebenwirkungen			
größere Blutungen, klinisch relevante nicht größere Blutungen (kombinierter Endpunkt: Nebenwirkungen)	HR 0,68 [0,61; 0,753]	6,8 % vs. 9,7 % (ARR = 2,9 %)	p < 0,001
Region: Europa ²	HR 0,74 [0,62; 0,88]	5,9 % vs. 7,8 % (ARR = 1,9 %)	k.A.
größere Blutungen	HR 0,69 [0,60; 0,80]	3,6 % vs. 5,1 % (ARR = 1,5 %)	p < 0,001
Intrakranielle größere Blutungen	HR 0,42 [0,30; 0,58]	0,6 % vs. 1,4 % (ARR = 0,8 %)	p < 0,001
größere Blutungen anderer Lokalisation (extrakraniell, inkl. gastrointestinal)	HR 0,79 [0,68; 0,93]	3,0 % vs. 3,8 % (ARR = 0,8 %)	p = 0,004
klinisch relevante nicht größere Blutungen	HR 0,70 [0,60; 0,804]	3,5 % vs. 4,9 % (ARR = 1,4 %)	p < 0,001
Gesamtrate UE ³	HR 0,959 [0,928; 0,991]	78,4 % vs. 79,2 % (ARR = 0,8 %)	k.A.
Gesamtrate SUE ³	HR 0,968 [0,919; 1,02]	31,1 % vs. 31,6 %	k.A.
Therapieabbrüche wegen UE ³	HR 0,910 [0,799; 1,036]	4,8 % vs. 5,2 %	k.A.
Therapieabbrüche wegen SUE ³	HR 0,806 [0,684; 0,949]	2,9 % vs. 3,5 % (ARR = 0,6 %)	k.A.
Schlaganfall, SE, größere Blutungen oder Mortalität (kombinierter Endpunkt: Mortalität, Morbidität und Neben- wirkungen)	HR 0,85 [0,78; 0,92]	11,1 % vs. 12,9 % (ARR = 1,8 %)	p < 0,001

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Anzahl: ca. 926 000 bis 1 093 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Eliquis[®] (Wirkstoff: Apixaban) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. April 2013): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf

Patienten, die ungeeignet für eine VKA-Therapie sind, sind von der Zulassung nicht umfasst. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002148/WC500136575.pdf

Es ist kein Antidot für Apixaban verfügbar.

² bewertungsrelevante Subgruppenergebnisse³ Ergebnisse aus der schriftlichen Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Pfizer Deutschland GmbH



4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel				
Apixaban	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie; Vitamin-K-Antagonist				
Phenprocoumon	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Warfarin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
zu bewertendes Arzneimittel			
Apixaban	2 x 5 mg	100	730
zweckmäßige Vergleichstherapie; Vitamin-K-Antagonist			
Phenprocoumon	0,75 mg – 4,5 mg ⁴	100	91,25 – 547,5
Warfarin	2,5 mg – 10 mg ⁴	100	182,5 – 730

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ⁵)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
zu bewertendes Arzneimittel		
Apixaban	177,05 €	175,00 € [2,05 € ⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie; Vitamin-K-Antagonist		
Phenprocoumon	17,84 € ⁷	15,23 € [2,05 € ⁶ ; 0,56 € ⁸]
Warfarin	17,84 € ⁷	15,79 € [2,05 € ⁶]

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten/Jahr
zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonisten)	Bestimmung der Thromboplastinzeit – aus Plasma (GOPa 32113)	0,60 €	regelmäßig mindestens alle 3 – 4 Wochen	13 – 17	7,80 € – 10,20 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zu bewertendes Arzneimittel	
Apixaban	1 277,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin, Phenprocoumon)	36,70 € – 125,45 € (Warfarin) 21,70 € – 93,58 € (Phenprocoumon)

⁴ mögliche Tagesdosen in der Erhaltungstherapie laut Fachinformation

⁵ jeweils größte Packung

⁶ Rabatt nach § 130 SGB V

⁷ Festbetrag

⁸ Rabatt nach § 130a SGB V



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 20. Juni 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Juni 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 17. Dezember 2012 ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet für den Wirkstoff Apixaban (neues Anwendungsgebiet) eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. April 2013 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

Anwendungsgebiet:

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).

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [Frühe Nutzenbewertung \(§ 35a SGB V\)](#) /
- Apixaban (neues Anwendungsgebiet)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apixaban (neues Anwendungsgebiet)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Apixaban
- **Handelsname:** Eliquis®
- **Therapeutisches Gebiet:** Prophylaxe von Schlaganfällen
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.04.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.04.2013
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2013

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel VerfO G-BA § 1 Abs. 2 Nr. 2

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2013-01-01-D-053)

- [Modul 1 \(277.7 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-208/2012-12-14_Modul1_Apixaban.pdf)

- [Modul 2 \(392.6 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-209/2012-12-14_Modul2_Apixaban.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-209/2012-12-14_Modul2_Apixaban.pdf)
- [Modul 3B \(1.1 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-210/2012-12-14_Modul3B_Apixaban.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-210/2012-12-14_Modul3B_Apixaban.pdf)
- [Modul 3C \(1.1 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-211/2012-12-14_Modul3C_Apixaban.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-211/2012-12-14_Modul3C_Apixaban.pdf)
- [Modul 4B \(3.9 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-212/2012-12-14_Modul4B_Apixaban.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-212/2012-12-14_Modul4B_Apixaban.pdf)
- [Modul 4C \(2.4 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-213/2012-12-14_Modul4C_Apixaban.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-213/2012-12-14_Modul4C_Apixaban.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Apixaban (Eliquis®) – neues Anwendungsgebiet:

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).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Apixaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren inklusive Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind, ist:

A für Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind:

- Vitamin-K-Antagonisten

B für Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind:

- Acetylsalicylsäure in der für die Indikation zugelassenen Dosierung

Stand der Information: März 2012

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.04.2013 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(898.9 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-214/2013-03-27_A12-20_Apixaban-neues-AWG_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.04.2013
- Mündliche Anhörung: 06.05.2013

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Apixaban - 2013-01-01-D-053*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](#)

(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.04.2013** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Apixaban - 2013-01-01-D-053*)

zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 06.05.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt.
Bitte melden Sie sich bis zum 29.04.2013 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der
Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3
Monaten (Termin: Mitte Juni 2013). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung
einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.06.2011 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/5/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 07.05.2013 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

<p>Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Apixaban</p>

Stand: 22.04.2013

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH / Pfizer Deutschland GmbH	23.04.2013
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	23.04.2013 24.03.2013
Bayer Vital GmbH	19.04.2013
Daiichi-Sankyo Deutschland GmbH	22.04.2013
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH	22.04.2013
Prof. Wörmann u.a., Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)/ Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)	23.04.2013
Novartis Pharma GmbH	23.04.2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	23.04.2013

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Bristol-Myers Squibb GmbH / Pfizer Deutschland GmbH	Hr. Neugebauer (BMS) Hr. Dr. Krekler (BMS) Hr. Dr. Muschaweck (BMS) Hr. Leverkus (Pfizer) Hr. Dr. Lüke (Pfizer)
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Hr. Dr. Wille Hr. PD Dr. Paulides
Bayer Vital GmbH	Hr. Dr. Kunze Hr. Dr. Pater
Daiichi-Sankyo Deutschland GmbH	Hr. Dr. Müller Hr. Dr. Hankowitz
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH	Fr. Dr. Hastedt Hr. Dr. Raming
Prof. Wörmann u.a., Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)/ Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)	Hr. Prof. Wörmann Hr. Dr. Klamroth
Novartis Pharma GmbH	Fr. Dr. Eichele Fr. Hohmann
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hr. Dr. Dintsios Hr. Dr. Rasch

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

Datum	23.04.2013
Stellungnahme zu	Apixaban/ELIQUIS® (Vorgangsnummer 2013-01-01-D-053) IQWiG-Berichte – Nr. 157, Dossierbewertung, A12-20, Version 1.0, 27.03.2013
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Pfizer Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Keine Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 6, Zeile 1-19 und Seite 84, Zeile 10 ff. und Seite 85/86, Tabelle 34 und Seite 86,	<p>Anmerkung:</p> <p>I) VKA-Population (ARISTOTLE) – Herabstufung der Ergebnissicherheit des Zusatznutzens von „Beleg“ auf „Hinweis“</p> <p>IQWiG-Dossierbewertung</p> <p>In der Dossierbewertung [1] hat das IQWiG die Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Apixaban gegenüber Warfarin an mehreren Stellen wie folgt ausgeführt und begründet:</p> <p>Seite 6, Zeile 1-19: <i>„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</i></p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
letzter Absatz und Seite 89, Zeile 1-5	<p><i>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.“</i></p> <p><i>Seite 84, Zeile 10 ff.: „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</i></p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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.</i></p> <p>³ <i>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.“</i></p> <p><i>Seite 85/86, 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“</i></p> <p><i>Seite 86, letzter Absatz: „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 Patientenzzeit 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 kom-</i></p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>binierten 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.“</i></p> <p><i>Seite 89, Zeile 1-5: „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.“</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Position von BMS/Pfizer</u></p> <p>Eine Herabstufung der Ergebnissicherheit des Zusatznutzens von Beleg auf Hinweis ist nicht gerechtfertigt. Aufgrund der besonderen Größe und methodischen Güte der ARISTOTLE-Studie ist ein Beleg zum Zusatznutzen von Apixaban gegenüber Warfarin ableitbar.</p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Für die Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen besteht die Anforderung, dass regelhaft mindestens zwei Studien mit konsistenten Ergebnissen (gleichgerichtete Effekte) zu einer Fragestellung vorliegen [2]. Die besonderen Anforderungen für die Ableitung eines Nutzenbelegs aus einer einzelnen Studie (Ausnahmefall) beziehen sich insbesondere auf eine ausreichende Größe und methodische Güte [2, 3].</p> <p>Das IQWiG bestätigt der ARISTOTLE-Studie, dass sie aufgrund ihrer besonderen Größe (9120 Patienten mit Apixaban versus 9081 Patienten mit Warfarin) und methodischen Güte geeignet ist, einen Beleg zum Zusatznutzen von Apixaban gegenüber Warfarin abzuleiten [1].</p> <p>Bei der Bewertung von Hinweisen auf länderspezifisch heterogene</p>	<p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial der ARISTOTLE-Studie war sowohl auf Studienebene als auch für alle betrachteten Endpunkte, zu denen Daten aus der Studie vorlagen, niedrig.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Studie weisen jedoch auf eine große Heterogenität der eingeschlossenen Länder (auch innerhalb Europas) bzw. Zentren bezüglich der Güte der Einstellung der für die Behandlung im VKA-Arm notwendigen Gerinnungszeit (INR-Zielbereich 2,0 bis 3,0) der VKA-Behandlung hin. Die medianen TTR-Werte (Time in Therapeutic Range [TTR]) der einzelnen Länder in der ARISTOTLE-Studie lagen zwischen 46 % und 80 %.</p> <p>[Wallentin L: Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warfarin at Different Levels of INR Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Circulation 2013;127:2166-2176]</p> <p>Die Güte der Einstellung der INR hat einen großen Einfluss auf die Ereignisraten sowohl für Blutungs- als auch thrombotische Ereignisse. Daher hat die INR-Einstellung des Kontrollarms ein hohes Potenzial für eine Effektmodifikation gegenüber Apixaban. Da die TTR nicht als patientenindividueller Wert berichtet wurde, sondern</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergebnisse zur TTR (prozentualer Anteil der Zeit, in welcher die Patienten den angestrebten therapeutischen Ziel-INR-Bereich von 2,0 bis 3,0 im Warfarin-Arm erreichten) für einige der betrachteten Endpunkte erkennt und begründet das IQWiG die Nichteignung der TTR als subgruppenbildendes Merkmal.</p> <p>Dennoch schlussfolgert das IQWiG unter Bezugnahme auf die mögliche Effektmodifikation in Abhängigkeit von der Qualität der INR-Einstellung, die Ergebnissicherheit von „Beleg“ auf „Hinweis“ herabzustufen.</p> <p>Diese Herabstufung der Ergebnissicherheit von „Beleg“ auf „Hinweis“ ist nach Auffassung von BMS/Pfizer nicht sachgerecht.</p> <p>BMS/Pfizer stimmen der Feststellung des IQWiG zu, dass die mittlere TTR, die Patienten im Warfarin-Arm erreichten, in den eingeschlossenen Ländern unterschiedlich ausgefallen ist (von 37,50% in Indien bis 73,56% in Schweden und 60,54% in Deutschland).</p> <p>Zugleich ist der Feststellung des IQWiG zuzustimmen, dass die TTR nicht als subgruppenbildendes Merkmal geeignet ist [1]. Insbesondere stellt sie kein Baseline-Merkmal dar und ergibt sich zwangsläufig erst im Studienverlauf. Daher ist sowohl die Annahme zulässig, dass die TTR das Ergebnis beeinflusst, wie auch umgekehrt die Annahme, dass die TTR durch das Therapieergebnis beeinflusst wurde, z. B. durch das Auftreten von Blutungen [1].</p> <p>Die Nicht-Eignung der TTR als Subgruppenmerkmal führt indes zu</p>	<p>als zentrenspezifischer Wert, war eine genauere Untersuchung des Einflusses des Patientenmerkmals INR-Einstellung nicht möglich.</p> <p>Damit bleibt aufgrund der länder- bzw. zentrumsspezifischen Unterschiede unklar, inwieweit die Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie die Versorgungssituation einer Therapie mit Apixaban bzw. Vitamin-K-Antagonisten (VKA) in Deutschland adäquat abbilden.</p> <p>Eine weitere mögliche Unsicherheit im Hinblick auf eine generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse liegt bezüglich einer Effektmodifikation hinsichtlich des Alters vor. Die EMA wertet diese Heterogenität als Zufallsbefund. Der G-BA folgt insoweit der Auffassung der EMA, als dass er eine separate Bewertung einzelner Alterskohorten als nicht geeignet ansieht, eine mögliche Unsicherheit der Studienergebnisse hinsichtlich eines Alterseinflusses kann jedoch nicht abschließend ausgeräumt werden.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung verbleiben Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie, trotz ihrer methodischen Güte und Größe. Entsprechend dieser Unsicherheiten liegen die notwendigen Voraussetzungen für eine Heraufstufung der Aussagesicherheit einer einzelnen Studie von einem Hinweis auf einen Beleg zum Nachweis eines Zusatznutzens nicht vor.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Konsequenz, dass aus der Endpunkt-bezogenen Interaktionstestung keinerlei Aussagen ableitbar sind. Die dennoch vom IQWiG abgeleitete „Vermutung“ einer Interaktion ist daher nicht begründet. Aus dieser Vermutung resultiert aber letztlich die vom IQWiG formulierte Unsicherheit, ob die Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie den Effekt einer Apixaban-Therapie in Deutschland adäquat abbilden.</p> <p>Zudem basiert die Vermutungs-begründende – bereits aus den dargelegten methodischen Gründen nicht verwertbare – Interaktion auf einer <i>zentrumsspezifischen</i> TTR, die jedoch gerade nicht <i>länderspezifisch</i> ist. Des Weiteren waren die Trennpunkte für die kategoriale Operationalisierung (z. B. < Median / ≥ Median) a priori festgelegt, und die zentrumsspezifische TTR bezieht sich auf einen Zeitraum, in dem Phasen zur INR-Einstellung bei Behandlungsbeginn bzw. Unterbrechungen der Warfarin-Therapie im Studienverlauf nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>Damit unterscheidet sich die zentrumsspezifische TTR in wesentlichen Punkten von der mittleren prozentualen länder- bzw. regions-spezifischen TTR, welche das IQWiG in seiner – nicht auf Interaktion getesteten – tabellarischen Aufstellung dargestellt hat (Tabelle 34 auf Seite 85/86 der Dossierbewertung).</p> <p>Es hat den Anschein, dass diese Darstellung unausgesprochen herangezogen wird, um eine Übertragbarkeit der zentrumsspezifischen TTR auf eine länderspezifische TTR nahezulegen, die womöglich durch Hinweise auf regionale Heterogenität in einzelnen</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>Endpunkten zusätzlich genährt wird. Dieser Anschein ist dadurch begründet, dass das IQWiG die in der Argumentation herangezogenen Hinweise auf Heterogenität der zentrumsspezifischen TTR selber aus methodischen Gründen für nicht verwertbar hält.</p> <p>Doch auch diese unausgesprochenen Argumente sind nicht geeignet, eine Ergebnisunsicherheit im Zusatznutzen von Apixaban zu begründen.</p> <p>Um sich dieser Fragestellung zu nähern, wurde von der Zulassungsbehörde in den USA (Food and Drug Administration, FDA) eine Analyse der Ergebnisse zum primären Endpunkt (Schlaganfall oder systemische Embolie) nach Ländern in der ARISTOTLE-Studie diskutiert [4]. Diese Analyse zu den länderspezifischen Hazard Ratios von Apixaban vs. Warfarin beim primären Endpunkt ist in Tabelle 1 aufgeführt.</p> <p>Tabelle 1: Analyse des primären Endpunkts (Schlaganfall oder systemische Embolie) nach Ländern in ARISTOTLE [4]</p> <table border="1" data-bbox="273 1125 1160 1380"> <thead> <tr> <th>Land</th> <th>Apixaban n/N</th> <th>Warfarin n/N</th> <th>Apixaban vs. Warfarin HR [95%-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Argentinien</td> <td>20/786</td> <td>20/775</td> <td>0,98 [0,53-1,82]</td> </tr> <tr> <td>Österreich</td> <td>1/17</td> <td>1/17</td> <td>1,00 [0,06-16,00]</td> </tr> <tr> <td>Australien</td> <td>2/166</td> <td>4/156</td> <td>0,47 [0,09-2,58]</td> </tr> <tr> <td>Brasilien</td> <td>5/353</td> <td>11/347</td> <td>0,42 [0,15-1,21]</td> </tr> <tr> <td>Kanada</td> <td>11/529</td> <td>17/528</td> <td>0,67 [0,31-1,43]</td> </tr> </tbody> </table>	Land	Apixaban n/N	Warfarin n/N	Apixaban vs. Warfarin HR [95%-KI]	Argentinien	20/786	20/775	0,98 [0,53-1,82]	Österreich	1/17	1/17	1,00 [0,06-16,00]	Australien	2/166	4/156	0,47 [0,09-2,58]	Brasilien	5/353	11/347	0,42 [0,15-1,21]	Kanada	11/529	17/528	0,67 [0,31-1,43]	
Land	Apixaban n/N	Warfarin n/N	Apixaban vs. Warfarin HR [95%-KI]																							
Argentinien	20/786	20/775	0,98 [0,53-1,82]																							
Österreich	1/17	1/17	1,00 [0,06-16,00]																							
Australien	2/166	4/156	0,47 [0,09-2,58]																							
Brasilien	5/353	11/347	0,42 [0,15-1,21]																							
Kanada	11/529	17/528	0,67 [0,31-1,43]																							

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Chile	4/128	2/130	1,97 [0,36-10,77]	
	China	28/422	26/421	1,08 [0,63-1,84]	
	Kolumbien	1/54	5/57	0,19 [0,02-1,67]	
	Tschechien	1/83	1/82	1,09 [0,07-17,56]	
	Dänemark	3/169	2/170	1,40 [0,23-8,47]	
	Deutschland	4/431	7/423	0,57 [0,17-1,93]	
	Hong Kong	3/38	1/38	3,14 [0,33-30,18]	
	Ungarn	6/227	6/228	0,98 [0,32-3,03]	
	Indien	6/302	16/299	0,36 [0,14-0,92]	
	Israel	6/170	2/174	2,89 [0,58-14,41]	
	Japan	3/161	6/175	0,51 [0,13-2,06]	
	Südkorea	1/153	8/157	0,12 [0,02-0,99]	
	Malaysia	4/64	7/62	0,56 [0,16-1,90]	
	Mexiko	11/310	10/299	1,07 [0,45-2,51]	
	Niederlande	2/155	1/154	1,78 [0,16-19,69]	
	Peru	2/103	4/110	0,56 [0,10-3,06]	
	Philippinen	4/103	10/102	0,38 [0,12-1,22]	
	Rumänien	4/138	3/136	1,27 [0,28-5,66]	
	Russland	20/896	32/904	0,61 [0,35-1,07]	
	Südafrika	3/44	1/45	2,14 [0,21-21,87]	
	Spanien	4/116	2/114	1,84 [0,34-10,09]	
	Schweden	2/111	2/106	1,02 [0,14-7,25]	
	Taiwan	1/27	1/30	1,04 [0,07-16,65]	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<table border="1" data-bbox="282 529 1160 699"> <tr> <td>Ukraine</td> <td>14/480</td> <td>10/476</td> <td>1,38 [0,61-3,11]</td> </tr> <tr> <td>USA</td> <td>31/1720</td> <td>39/1697</td> <td>0,79 [0,50-1,27]</td> </tr> </table> <p>HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl Patienten mit Ereignis (Schlaganfall oder systemische Embolie); N = Anzahl randomisierter Patienten</p> <p>Diese Aufstellung zur länderspezifischen HR von Apixaban vs. Warfarin beim primären Studienendpunkt (Schlaganfall oder systemische Embolie) in Tabelle 1 wurde von BMS/Pfizer einem Heterogenitätstest mit dem Programm Review Manager 5.2 unterzogen. Dieser Test ergab keine Heterogenität ($I^2 = 0\%$):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 24.98, df = 29 (P = 0.68); I² = 0% ▪ Test for overall effect: Z = 2.24 (P = 0.03) <p>Zur weiteren Fundierung, dass die TTR nicht geeignet ist, eine länderspezifische Güte patientenrelevanter Endpunkte zu prognostizieren, wurden die Ergebnisse zum primären Endpunkt aus Tabelle 1 den jeweiligen länderspezifischen TTR im Warfarin-Arm gegenübergestellt (Tabelle 2). Hierbei wurden die Länder nach absteigender TTR sortiert.</p> <p>Tabelle 2: TTR und Wirksamkeit von Apixaban beim primären End-</p>	Ukraine	14/480	10/476	1,38 [0,61-3,11]	USA	31/1720	39/1697	0,79 [0,50-1,27]	
Ukraine	14/480	10/476	1,38 [0,61-3,11]							
USA	31/1720	39/1697	0,79 [0,50-1,27]							

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																									
	<p>punkt (Schlaganfall oder systemische Embolie) nach Ländern in der ARISTOTLE-Studie</p> <table border="1" data-bbox="273 603 1160 1367"> <thead> <tr> <th>Land</th> <th>Warfarin: Mittlerer prozentualer Anteil der Zeit im INR-Bereich^a</th> <th>Apixaban vs. Warfarin HR [95%-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Schweden</td><td>73,56</td><td>1,02 [0,14-7,25]</td></tr> <tr><td>Australien</td><td>67,99</td><td>0,47 [0,09-2,58]</td></tr> <tr><td>Dänemark</td><td>66,81</td><td>1,40 [0,23-8,47]</td></tr> <tr><td>Kanada</td><td>64,96</td><td>0,67 [0,31-1,43]</td></tr> <tr><td>USA</td><td>63,99</td><td>0,79 [0,50-1,27]</td></tr> <tr><td>Niederlande</td><td>63,94</td><td>1,78 [0,16-19,69]</td></tr> <tr><td>Kolumbien</td><td>61,90</td><td>0,19 [0,02-1,67]</td></tr> <tr><td>Hong Kong</td><td>61,75</td><td>3,14 [0,33-30,18]</td></tr> <tr><td>Deutschland</td><td>60,54</td><td>0,57 [0,17-1,93]</td></tr> <tr><td>Tschechien</td><td>59,64</td><td>1,09 [0,07-17,56]</td></tr> <tr><td>Japan</td><td>58,62</td><td>0,51 [0,13-2,06]</td></tr> <tr><td>Argentinien</td><td>57,85</td><td>0,98 [0;53-1,82]</td></tr> <tr><td>Ungarn</td><td>57,76</td><td>0,98 [0,32-3,03]</td></tr> <tr><td>Südafrika</td><td>57,49</td><td>2,14 [0,21-21,87]</td></tr> <tr><td>Chile</td><td>57,19</td><td>1,97 [0,36-10,77]</td></tr> <tr><td>Österreich</td><td>57,09</td><td>1,00 [0,06-16,00]</td></tr> <tr><td>Peru</td><td>56,70</td><td>0,56 [0,10-3,06]</td></tr> <tr><td>Israel</td><td>55,39</td><td>2,89 [0,58-14,41]</td></tr> </tbody> </table>	Land	Warfarin: Mittlerer prozentualer Anteil der Zeit im INR-Bereich ^a	Apixaban vs. Warfarin HR [95%-KI]	Schweden	73,56	1,02 [0,14-7,25]	Australien	67,99	0,47 [0,09-2,58]	Dänemark	66,81	1,40 [0,23-8,47]	Kanada	64,96	0,67 [0,31-1,43]	USA	63,99	0,79 [0,50-1,27]	Niederlande	63,94	1,78 [0,16-19,69]	Kolumbien	61,90	0,19 [0,02-1,67]	Hong Kong	61,75	3,14 [0,33-30,18]	Deutschland	60,54	0,57 [0,17-1,93]	Tschechien	59,64	1,09 [0,07-17,56]	Japan	58,62	0,51 [0,13-2,06]	Argentinien	57,85	0,98 [0;53-1,82]	Ungarn	57,76	0,98 [0,32-3,03]	Südafrika	57,49	2,14 [0,21-21,87]	Chile	57,19	1,97 [0,36-10,77]	Österreich	57,09	1,00 [0,06-16,00]	Peru	56,70	0,56 [0,10-3,06]	Israel	55,39	2,89 [0,58-14,41]	
Land	Warfarin: Mittlerer prozentualer Anteil der Zeit im INR-Bereich ^a	Apixaban vs. Warfarin HR [95%-KI]																																																									
Schweden	73,56	1,02 [0,14-7,25]																																																									
Australien	67,99	0,47 [0,09-2,58]																																																									
Dänemark	66,81	1,40 [0,23-8,47]																																																									
Kanada	64,96	0,67 [0,31-1,43]																																																									
USA	63,99	0,79 [0,50-1,27]																																																									
Niederlande	63,94	1,78 [0,16-19,69]																																																									
Kolumbien	61,90	0,19 [0,02-1,67]																																																									
Hong Kong	61,75	3,14 [0,33-30,18]																																																									
Deutschland	60,54	0,57 [0,17-1,93]																																																									
Tschechien	59,64	1,09 [0,07-17,56]																																																									
Japan	58,62	0,51 [0,13-2,06]																																																									
Argentinien	57,85	0,98 [0;53-1,82]																																																									
Ungarn	57,76	0,98 [0,32-3,03]																																																									
Südafrika	57,49	2,14 [0,21-21,87]																																																									
Chile	57,19	1,97 [0,36-10,77]																																																									
Österreich	57,09	1,00 [0,06-16,00]																																																									
Peru	56,70	0,56 [0,10-3,06]																																																									
Israel	55,39	2,89 [0,58-14,41]																																																									

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	<table border="1" data-bbox="280 528 1158 975"> <tbody> <tr><td>Malaysia</td><td>54,61</td><td>0,56 [0,16-1,90]</td></tr> <tr><td>Spanien</td><td>54,39</td><td>1,84 [0,34-10,09]</td></tr> <tr><td>Brasilien</td><td>52,90</td><td>0,42 [0,15-1,21]</td></tr> <tr><td>Mexiko</td><td>52,40</td><td>1,07 [0,45-2,51]</td></tr> <tr><td>Rumänien</td><td>52,22</td><td>1,27 [0,28-5,66]</td></tr> <tr><td>Taiwan</td><td>50,85</td><td>1,04 [0,07-16,65]</td></tr> <tr><td>China</td><td>50,83</td><td>1,08 [0,63-1,84]</td></tr> <tr><td>Philippinen</td><td>50,08</td><td>0,38 [0,12-1,22]</td></tr> <tr><td>Russland</td><td>48,59</td><td>0,61 [0,35-1,07]</td></tr> <tr><td>Ukraine</td><td>46,51</td><td>1,38 [0,61-3,11]</td></tr> <tr><td>Südkorea</td><td>45,68</td><td>0,12 [0,02-0,99]</td></tr> <tr><td>Indien</td><td>37,50</td><td>0,36 [0,14-0,92]</td></tr> </tbody> </table> <p data-bbox="280 979 1158 1177"> 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: $2,0 \leq \text{INR} \leq 3,0$ HR = Hazard Ratio; INR = International Normalized Ratio; KI = Konfidenzintervall </p> <p data-bbox="280 1241 1158 1385"> Die Übersicht zu den länderspezifischen TTR und Hazard Ratios beim primären Endpunkt in der ARISTOTLE-Studie findet sich ebenfalls in Abbildung 1. </p>	Malaysia	54,61	0,56 [0,16-1,90]	Spanien	54,39	1,84 [0,34-10,09]	Brasilien	52,90	0,42 [0,15-1,21]	Mexiko	52,40	1,07 [0,45-2,51]	Rumänien	52,22	1,27 [0,28-5,66]	Taiwan	50,85	1,04 [0,07-16,65]	China	50,83	1,08 [0,63-1,84]	Philippinen	50,08	0,38 [0,12-1,22]	Russland	48,59	0,61 [0,35-1,07]	Ukraine	46,51	1,38 [0,61-3,11]	Südkorea	45,68	0,12 [0,02-0,99]	Indien	37,50	0,36 [0,14-0,92]	
Malaysia	54,61	0,56 [0,16-1,90]																																				
Spanien	54,39	1,84 [0,34-10,09]																																				
Brasilien	52,90	0,42 [0,15-1,21]																																				
Mexiko	52,40	1,07 [0,45-2,51]																																				
Rumänien	52,22	1,27 [0,28-5,66]																																				
Taiwan	50,85	1,04 [0,07-16,65]																																				
China	50,83	1,08 [0,63-1,84]																																				
Philippinen	50,08	0,38 [0,12-1,22]																																				
Russland	48,59	0,61 [0,35-1,07]																																				
Ukraine	46,51	1,38 [0,61-3,11]																																				
Südkorea	45,68	0,12 [0,02-0,99]																																				
Indien	37,50	0,36 [0,14-0,92]																																				

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

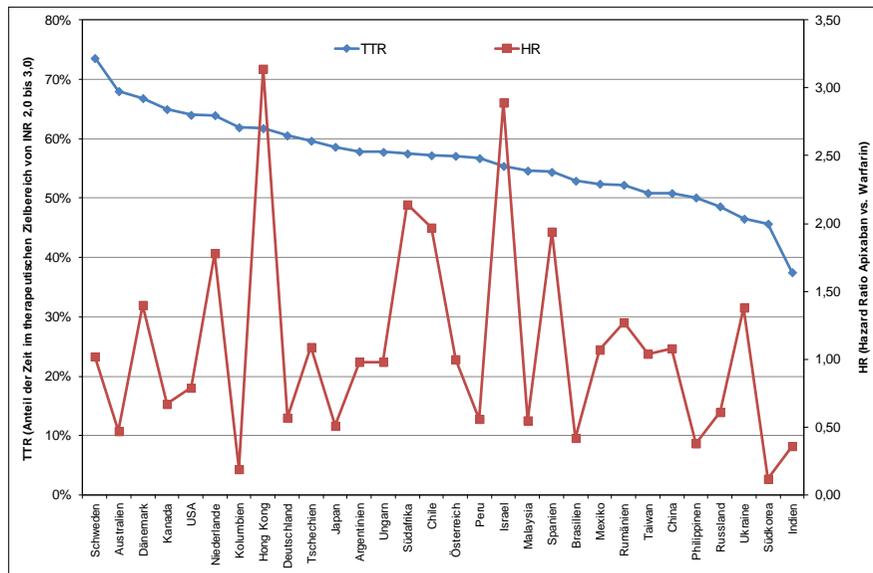


Abbildung 1: TTR im Warfarin-Arm und Wirksamkeit von Apixaban beim primären Endpunkt (Schlaganfall oder systemische Embolie) nach Ländern in der ARISTOTLE-Studie

Aus Tabelle 2 und Abbildung 1 ist eine Korrelation zwischen dem abnehmenden Ausmaß der länderspezifischen TTR im Warfarin-Arm einerseits und der jeweiligen HR von Apixaban vs. Warfarin

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beim primären Endpunkt (Schlaganfall oder systemische Embolie) andererseits nicht erkennbar (Korrelationskoeffizient nach Pearson mit Fisher-Transformation von $r=0,07151$ [95%-KI: $-0,29640-0,42093$]). Darüber hinaus hat der Test auf Heterogenität der länderspezifischen HR von Apixaban vs. Warfarin beim primären Endpunkt (Tabelle 1) keine Heterogenität ergeben.</p> <p>Daher sind unterschiedliche Ausprägungen der länderspezifischen TTR nicht geeignet, eine Unsicherheit in der Übertragbarkeit der Therapieergebnisse der ARISTOTLE-Studie auf Deutschland zu begründen.</p> <p>BMS/Pfizer ziehen daraus die folgenden Konsequenzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trotz der länderspezifisch unterschiedlichen TTR sowie einer TTR von ca. 57 % innerhalb der ARISTOTLE-Studie und einer TTR von ca. 61 % in Deutschland, jeweils im Warfarin-Arm, bilden die Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie den Effekt einer Apixaban-Therapie in Deutschland adäquat ab. ▪ Es verbleibt keine Unklarheit in einem Ausmaß, das es rechtfertigt, bei anerkannter ausreichender Größe und methodischer Güte der ARISTOTLE-Studie die Ergebnissicherheit von „Beleg“ auf „Hinweis“ herabzustufen. 	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aufgrund der ausreichenden Größe und methodischen Güte wird aus der ARISTOTLE-Studie ein Beleg zum Zusatznutzen von Apixaban gegenüber Warfarin abgeleitet.</p>	
Seite 8, Zeile 8-23 und Seite 12, Zeile 14-23 und Seite 12, Zeile	<p>Anmerkung:</p> <p>II) VKA-Population (ARISTOTLE) – Alter < 65 Jahre: kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber Warfarin</p> <p>IQWiG-Dossierbewertung</p> <p>In der Dossierbewertung [1] hat das IQWiG die Feststellung für die VKA-Population (Apixaban vs. Vitamin-K-Antagonist) mit <i>Alter < 65 Jahre: kein Beleg für einen Zusatznutzen</i> an mehreren Stellen u. a. wie folgt ausgeführt und begründet:</p> <p>Seite 8, Zeile 8-23:</p> <p>„Sonstige Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen</p> <p><i>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</i></p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
24-25 und Seite 12, Zeile 26-27 und Seite 13, Zeile 25-26 und Seite 31, Zeile 18-32 und Seite 33, ab	<p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><i>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.“</i></p> <p><i>Seite 12, Zeile 14-23: „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</i></p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeile 11 bis Seite 34, Zeile 9 und Seite 34, ab Zeile 18 bis Seite 35, Zeile 11 und Seite 61, Zeile 1-20 und	<p><i>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.“</i></p> <p>Seite 12, Zeile 24-25: <i>„Zusammenfassend ergibt sich für Patienten der VKA-Population mit Alter < 65 Jahre kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber Warfarin.“</i></p> <p>Seite 12, Zeile 26-27: <i>„Dies weicht von der Feststellung des pU ab, der für die gesamte VKA-Population einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.“</i></p> <p>Seite 13, Zeile 25-26:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>VKA-Population: Apixaban vs. Vitamin-K-Antagonist</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Alter < 65 Jahre: kein Beleg für einen Zusatznutzen</i> <p>Seite 31, Zeile 18-32:</p> <p><i>„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</i></p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 27	<p><i>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.“</i></p> <p>Seite 33 ab Zeile 11, Tabelle 11 bis Seite 34, Zeilen 1-9 (Endpunkt Gesamtmortalität):</p> <p>„Gesamtmortalität</p> <p><i>Beim Endpunkt Gesamtmortalität ergaben sich für die Merkmale Alter und Gewicht Hinweise auf Effektmodifikation. Tabelle 11 zeigt die entsprechenden Ergebnisse.</i></p> <p><i>Tabelle 11: VKA-Population: Subgruppen – Endpunkt Gesamtmortalität nach Alter und Gewicht, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. Warfarin</i></p> <p><i>Alter</i></p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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.</i></p> <p><i>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]).“</i></p> <p>Seite 34 ab Zeile 18 bis Seite 35, Tabelle 12 und Zeilen 1-11 (Endpunkt Schlaganfall):</p> <p>„Schlaganfall</p> <p><i>Beim Endpunkt Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) ergab sich für das Merkmal Alter ein Hinweis auf Effektmodifikation. Tabelle 12 zeigt die entsprechenden Ergebnisse.</i></p> <p><i>Tabelle 12: VKA-Population: Subgruppen – Endpunkt Schlaganfall</i></p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>(ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) nach Alter, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. Warfarin</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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]).“</i></p> <p>Seite 61, Zeile 1-20 und Tabelle 27:</p> <p>„2.5.1.2 Gesamtaussagen zum Zusatznutzen: VKA-Population</p> <p>Alter < 65 Jahre</p> <p><i>Die Zusammenfassung der Resultate, die die Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Patienten < 65 Jahre bestimmen, ist in Tabelle 27 dargestellt.</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p><i>Tabelle 27: Positive und negative Effekte aus der Bewertung: Apixaban vs. Warfarin, Alter < 65 Jahre</i></p> <table border="1" data-bbox="280 627 1149 938"> <thead> <tr> <th data-bbox="280 627 719 671">Positive Effekte</th> <th data-bbox="719 627 1149 671">Negative Effekte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="280 671 719 780"><i>Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering bis beträchtlich (Komplex Blutungen)</i></td> <td data-bbox="719 671 1149 780"><i>unklar, da Ergebnisse zu UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE nicht verwertbar sind</i></td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="280 780 1149 855" style="text-align: center;"><i>kombinierter Endpunkt Schlaganfälle, SE, größeren Blutungen oder Mortalität:</i></td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="280 855 1149 938"><i>UE: unerwünschte Ereignisse; SE: systemische Embolie; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i></td> </tr> </tbody> </table> <p><i>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</i></p>	Positive Effekte	Negative Effekte	<i>Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering bis beträchtlich (Komplex Blutungen)</i>	<i>unklar, da Ergebnisse zu UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE nicht verwertbar sind</i>	<i>kombinierter Endpunkt Schlaganfälle, SE, größeren Blutungen oder Mortalität:</i>		<i>UE: unerwünschte Ereignisse; SE: systemische Embolie; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>		
Positive Effekte	Negative Effekte									
<i>Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering bis beträchtlich (Komplex Blutungen)</i>	<i>unklar, da Ergebnisse zu UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE nicht verwertbar sind</i>									
<i>kombinierter Endpunkt Schlaganfälle, SE, größeren Blutungen oder Mortalität:</i>										
<i>UE: unerwünschte Ereignisse; SE: systemische Embolie; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>										

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Apixaban auftreten.</i></p> <p><i>Zusammenfassend ergibt sich für Patienten der VKA-Population mit Alter < 65 Jahre kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber Warfarin.</i></p> <p><i>Dies weicht von der Feststellung des pU ab, der für die gesamte VKA-Population einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.“</i></p> <p><u>Position von BMS/Pfizer</u></p> <p>Die Subgruppenbildungen des IQWiG, deren Vergleiche und die Schlussfolgerungen daraus bzgl. des Alters der Patienten sind nicht gerechtfertigt. Auch für Patienten < 65 Jahre liegt ein Zusatznutzen von Apixaban gegenüber Warfarin vor.</p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Für die im Dossier zur VKA-Population geforderten Subgruppenanalysen wurden von BMS/Pfizer für sämtliche 21 a priori geplanten sowie für weitere 4 post hoc gebildeten Subgruppen ein Heterogenitätstestung durchgeführt und die Ergebnisse dargestellt.</p> <p>In Bezug auf das Alter wurden die a priori geplanten Subgruppen der Patienten im Alter < 65 Jahre, 65-< 75 Jahre sowie ≥ 75 Jahre</p>	<p>Die Effektmodifikation hinsichtlich des Alters wird als mögliche Unsicherheit im Hinblick auf eine generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse angesehen.</p> <p>Die EMA wertet diese Heterogenität als Zufallsbefund. Der G-BA folgt insoweit der Auffassung der EMA, als dass er eine separate Bewertung einzelner Alterskohorten als nicht geeignet ansieht, eine mögliche Unsicherheit der Studienergebnisse hinsichtlich eines Alterseinflusses kann jedoch nicht abschließend ausgeräumt werden.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dargestellt.</p> <p>Die im Dossier dargelegte Untersuchung ergab für diese drei Altersgruppen Hinweise ($p < 0,2$) auf Heterogenität für die Endpunkte Gesamtmortalität ($p = 0,1163$), Schlaganfall ($p = 0,0615$), systemische Embolie ($p = 0,1278$) und Myokardinfarkt ($p = 0,1849$), sowie einen Beleg auf Interaktion für den Kombinationsendpunkt Schlaganfall, systemische Embolie, größere Blutungen oder Gesamtmortalität ($p = 0,0420$). In den übrigen für die Nutzenbewertung herangezogenen Blutungsendpunkten zeigte sich indes kein Hinweis auf Heterogenität.</p> <p>Die in vier Endpunkten dargestellten Hinweise auf Effektmodifikation untersucht das IQWiG mit einer paarweisen Betrachtung der jeweils benachbarten Subgruppen. Die mit dieser statistischen Methode ergänzend ermittelten p-Werte ergeben signifikante Unterschiede zwischen den Patienten < 65 Jahre und den Patienten von $65 < 75$ Jahre, während sich letztere nicht von den Patienten ≥ 75 Jahre unterscheiden. Dies veranlasst das IQWiG, die beiden älteren Patientenpopulationen zusammenzufassen und eine Heterogenität gegenüber der Population < 65 Jahre als belegt anzusehen.</p> <p>Während die vom IQWiG gewählte Methode der paarweisen Betrachtung der jeweils benachbarten Subgruppen nicht grundsätzlich zu beanstanden ist, führt sie im vorliegenden Falle jedoch zu einer Subgruppenbildung, die nicht den a priori geplanten Subgruppen entspricht, aus denen in den vier vom IQWiG ausgewählten End-</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>punkten lediglich ein Hinweis für Heterogenität abzuleiten gewesen wäre.</p> <p>Ungeachtet dessen liefern Subgruppenanalysen per se nur schwer zu interpretierende Ergebnisse und haben keinen Beweischarakter. Insbesondere bei der hohen Anzahl der dargestellten Subgruppenanalysen (multiples Testen) ist die beachtliche Wahrscheinlichkeit zu berücksichtigen, an irgendeiner Stelle Signifikanz als Zufallsergebnis zu erhalten. Für die VKA-Population wurden insgesamt 650 Subgruppenanalysen vorgenommen, die bei dem vom IQWiG als Grenzwert für einen Hinweis auf Interaktion verwendeten p-Wert von 0,2 insgesamt 130 falsch positive Ergebnisse erwarten lassen. Selbst unter Anwendung des vom IQWiG als Grenzwert für einen Beleg auf Interaktion verwendeten p-Wert von 0,05 sind im vorliegenden Falle 33 falsch positive Ergebnisse zu erwarten (siehe Dossier Apixaban Modul 4B, Abschnitt 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren).</p> <p>Diese kritische Würdigung der Interpretation von Subgruppenanalysen wird vom IQWiG in dessen Methodenpapier bestätigt [2]. Diesen eigenen Bedenken gegenübergestellt sieht das IQWiG den sozialrechtlichen und gesetzesbegründenden Auftrag, Patientengruppen abzugrenzen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.</p> <p>Um diesem Auftrag zu entsprechen, sollte nach Auffassung von BMS/Pfizer jedoch nicht allein auf den Interaktionstest einer Sub-</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gruppenanalyse abgestellt werden, die zudem nicht den a priori gebildeten Subgruppen entspricht und dabei nur für einige der patientenrelevanten Endpunkten auf Heterogenität hinweist.</p> <p>Die Notwendigkeit einen derartigen Hinweis auch durch eine medizinische Rationale zu ergänzen, ist dem Beschluss des G-BA zu Eviplera® entnehmbar, bei dem die vom IQWiG vorgenommene Subgruppendifferenzierung nach dem Merkmal Geschlecht mangels medizinischer Plausibilität nicht bestätigt wurde. In den tragenden Gründen zum Beschluss stellt der G-BA auf die „bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse in der HIV-Therapie“ ab, auf dessen Basis „ein geschlechtsspezifischer Unterschied virusbiologisch nicht plausibel und medizinisch nicht begründet erscheint“ [5].</p> <p>Aufgrund der bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse ist auch für die Antikoagulation bei Vorhofflimmern weder eine biologische Plausibilität noch eine medizinische Begründbarkeit dafür gegeben, dass die Effekte der Therapie in Abhängigkeit vom Alter der Patienten differenziert zu betrachten seien.</p> <p>Bezüglich der Frage, ob altersbezogene Wirksamkeitsunterschiede für die Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern plausibel sein können, wurden theoretisch denkbare medizinische Rationale bereits im Rahmen des Zulassungsverfahrens mit der Zulassungsbehörde erörtert und im Ergebnis verworfen. Der zuständige Ausschuss der Zulassungsbehörde EMA – das CHMP – hat in den Tag-120-Fragen die Antragssteller aufgefordert, mögliche Gründe für</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unvorteilhafte Ergebnisse bei Patienten < 65 Jahre beim Endpunkt Schlaganfall/systemische Embolie zu benennen.</p> <p>In Beantwortung dieser Frage des CHMP diskutierten die Antragsteller die Auswirkungen von altersbezogenen Unterschieden in den Risikofaktoren, altersbezogenen Unterschieden in den Patientencharakteristika wie auch altersbezogene Unterschiede in der INR-Einstellung. Hierzu wurden spezifische Analysen eingereicht, die belegten, dass keiner dieser Faktoren die Ergebnisse beeinflusst hatte.</p> <p>In der Bewertung dieser Stellungnahme kommt das CHMP zu dem Schluss, dass die von ihr nachgefragten theoretisch in Frage kommenden medizinischen Begründungen für eine unterschiedliche Wirksamkeit der Antikoagulation bei Patienten < 65 Jahre keinen Einfluss auf die Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie gehabt hat.</p> <p>Diese Bewertung veranlasste den zuständigen Ausschuss der Zulassungsbehörde EMA die vermeintlichen Unterschiede bezüglich des Alters der Patienten im Ergebnis als Zufallsbefund zu bewerten („It can be agreed that the trend for worse efficacy results in patients < 65 years is probably a chance finding“); die Zulassung wurde letztlich gleichermaßen über alle Altersgruppen gewährt [6].</p> <p>Gestützt wird die Interpretation eines Zufallsbefundes durch das CHMP auch dadurch, dass die Ergebnisse in der AVERROES-Studie (ASS-Population) keinerlei Hinweise auf eine Abhängigkeit</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vom Alter der Patienten ergeben.</p> <p>Die vom CHMP vorgenommene Interpretation einer vermeintlichen altersbezogenen Heterogenität als Zufallsbefund spiegelt sich auch in den aktuellen S3-Leitlinien zur Sekundärprophylaxe des ischämischen Insults wider, die keine Differenzierung bezüglich des Alters bei der Empfehlung von Apixaban zur Sekundär-Prophylaxe bei VHF vornehmen. Vielmehr soll Apixaban (und andere NOAC) aufgrund des ohne Alterseinschränkung attestierten „günstigeren Nutzen-Risiko-Profiles“ als Alternative zu VKA zur Anwendung kommen [7]. Basis dieser Empfehlung ist die Bewertung, dass Apixaban (und andere NOAC) „bei Beachtung ihrer Kontraindikationen einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern überlegen“ sind, die ebenfalls ohne Alters-einschränkung abgegeben wird (siehe Statement 3.8 auf Seite 17 von [7]).</p> <p>Die vom IQWiG vorgenommene Subgruppenbildung für Patienten < 65 Jahre ist somit nicht angemessen und stünde im Widerspruch mit der Interpretation desselben Sachverhaltes durch die Zulassungsbehörde und den daraus abgeleiteten Feststellungen über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Apixaban einschließlich der Patienten < 65 Jahre. Zugleich stünde die vorgeschlagene Subgruppenbildung im Widerspruch zu den Empfehlungen der S3-Leitlinien.</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Selbst wenn jedoch dieser Subgruppenbildung gefolgt würde, sind die Schlussfolgerungen, die das IQWiG in Bezug auf die Nutzenbewertung der < 65-Jährigen zieht, nicht zutreffend.</p> <p>Das IQWiG bestätigt auch für die Patienten < 65 Jahre einen beträchtlichen Zusatznutzen von Apixaban gegenüber Warfarin mit der Ergebnissicherheit „Hinweis“ für den Endpunkt „größere und klinisch relevante nicht größere Blutungen“. Zusätzlich erkennt das IQWiG einen weiteren Zusatznutzen mit dem Ausmaß „gering“ und mit der Ergebnissicherheit „Hinweis“ für den Endpunkt „extrakranielle größere Blutungen“.</p> <p>Diesem bestätigten beträchtlichen Zusatznutzen auch für die Patienten < 65 Jahre für zwei patientenrelevante Endpunkte stellt das IQWiG Überlegungen zu denkbaren negativen Effekten entgegen.</p> <p>Die Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE sowie Therapieabbrüche zeigen auch bei Patienten < 65 Jahre jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil für Apixaban. Dieses Studienergebnis hält das IQWiG für „nicht verwertbar“, da in den UE/SUE Endpunkte enthalten sind, die bereits als spezifische Endpunkte (z. B. Schlaganfälle) erfasst wurden. Das IQWiG konstatiert, dass „Szenarien denkbar sind“, in denen bei einer Bereinigung um die bereits separat ausgewiesenen Endpunkte eine Effektumkehr möglich sei.</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Kritik an der Darstellung der UE/SUE ist indes nicht nachvollziehbar, da diese in Übereinstimmung mit der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung) erfolgt, nach der UE in § 3 Abs. 6 wie folgt definiert sind: „Unerwünschtes Ereignis ist <i>jedes</i> nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht.“ SUE sind in § 3 Abs. 8 wie folgt definiert. „<i>Jedes</i> unerwünschte Ereignis, das tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat.“ [8].</p> <p>Die Vorschriften der GCP-Verordnung erfordern somit rechtsverbindlich gerade die vom IQWiG kritisierte und für „nicht verwertbar“ gehaltene gemischte Darstellung <i>sämtlicher</i> Ereignisse, unabhängig davon, ob sie bereits an anderer Stelle separat berichtet wurden.</p> <p>In der Bewertung des IQWiG wird aufgrund der für denkbar gehaltenen Szenarien zur Aussagekraft der UE/SUE der kombinierte Endpunkt aus Schlaganfall, SE, größeren Blutungen oder Mortalität konfirmatorisch herangezogen, aus dem sich kein statistisch signifi-</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kanter Unterschied zwischen Apixaban und Warfarin ableiten lässt.</p> <p>Die empfundene Unsicherheit bezüglich der Aussagekraft zu UE/SUE verbunden mit der Feststellung, dass sich der bereits für patientenrelevante Endpunkte festgestellte Zusatznutzen nicht in einem kombinierten Endpunkt widerspiegelt, nimmt das IQWiG zum Anlass, den Zusatznutzen als nicht belegt zu bewerten.</p> <p>Diese Abwägung ist nach Auffassung von BMS/Pfizer nicht sachgerecht vorgenommen worden.</p> <p>Einer etwaigen <i>Unsicherheit</i> in Bezug auf das Gesamt-Schadenspotenzial von Apixaban wäre womöglich durch eine Herabstufung der Ergebnissicherheit zu begegnen. Es sind auch Konstellationen vorstellbar, in denen der Zusatznutzen durch bedeutsame Unsicherheiten in einzelnen betreffenden Endpunkten nicht mehr quantifizierbar erscheinen mag.</p> <p>Im vorliegenden Fall besteht jedoch bezüglich des Schadenspotenzials keine Unsicherheit, da gerade der vom IQWiG auch bei Patienten < 65 Jahre bestätigte beträchtliche Zusatznutzen relevante Schadensereignisse betrifft, nämlich hoch relevante und schwerwiegende Blutungsereignisse.</p> <p>Der in den UE und SUE ebenfalls nachgewiesene Vorteil von Apix-</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aban stützt vielmehr den Befund, dass nicht allein in ausgewählten schwerwiegenden Blutungsereignissen, sondern auch in der zutreffend dargestellten Saldierung <i>sämtlicher</i> unerwünschter Ereignisse ein signifikanter Vorteil von Apixaban gegenüber Warfarin existiert.</p> <p>Im Weiteren lässt sich auch das vom IQWiG für vorstellbar gehaltene Szenario widerlegen. Hierzu wurde eine Re-Analyse der um die Zielereignisse bereinigten UE, SUE sowie der Therapieabbrüche aufgrund UE bzw. SUE durchgeführt, die in den Tabellen 3 bis 6 dargestellt ist.</p> <p>Für die um die Zielereignisse bereinigten UE ergibt sich kein Hinweis auf Heterogenität zwischen den Altersgruppen ($p=0,6072$) und ein statistisch signifikanter Vorteil für Apixaban im Vergleich zu Warfarin ($HR=0.959 [0,928-0,991]$).</p> <p>Für die um die Zielereignisse bereinigten SUE ergibt sich kein Hinweis auf Heterogenität zwischen den Altersgruppen ($p=0,495$) und ein statistisch nicht-signifikanter Vorteil für Apixaban im Vergleich zu Warfarin ($HR=0.968 [0,919-1,020]$).</p> <p>Für die um die Zielereignisse bereinigten Therapieabbrüche aufgrund von UE ergibt sich kein Hinweis auf Heterogenität zwischen den Altersgruppen ($p=0,2134$) und ein statistisch nicht-signifikanter Vorteil für Apixaban im Vergleich zu Warfarin ($HR=0.910 [0,799-$</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1,036]). Für die um die Zielereignisse bereinigten Therapieabbrüche aufgrund von SUE ergibt sich kein Hinweis auf Heterogenität zwischen den Altersgruppen (p=0,468) und ein statistisch signifikanter Vorteil für Apixaban im Vergleich zu Warfarin (HR=0.806 [0,684-0,949]). Tabelle 3: UE bereinigt um Zielereignisse	

Studie	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	Interaktions-p-Wert ^b
	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a		
ARISTOTLE						
Alter (Jahre)						0,6072
Alle Altersgruppen	9088	7122 (78,4)	9052	7173 (79,2)	0,959 [0,928-0,991]	
<65	2723	2033 (74,7)	2732	2042 (74,7)	0,981 [0,923-	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		6365	5089 (80,0)	6320	5131 (81,2)	1,043 0,949 [0,912-0,986]	
	≥65 ^c	3529	2777 (78,7)	3501	2789 (79,7)	0,957 [0,908-1,088]	
	≥65- <75	2836	2312 (81,5)	2819	2342 (83,1)	0,939 [0,886-0,994]	
	<p>a: Prozentwerte für Subgruppen: eigene Berechnungen b: Interaktionstest (bezogen auf ursprüngliche Subgruppen) c: Zusammenfassung der Gruppen ≥65-<75 und ≥75 entsprechend der Vorgehensweise des IQWiG ausschließlich zur besseren Vergleichbarkeit der Werte HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl mit Patienten mit Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						
	Tabelle 4: SUE bereinigt um Zielereignisse						
	Studie	Apixaban	Warfarin	Apixaban vs. Warfarin			

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung
	<p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>						(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Merkmal Subgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)^a	N	Patienten mit Ereignis n (%)^a	HR [95%-KI]	Interaktionswert^b
	ARISTOTLE						
	Alter (Jahre)						0,495
	Alle Altersgruppen	9088	2829 (31,1)	9052	2859 (31,6)	0,968 [0,919-1,02]	
	<65	2723	724 (26,6%)	2732	718 (26,3%)	1,013 [0,914-1,123]	
	≥65 ^c	6365	2105 (33,1)	6320	2141 (33,9)	0,95 [0,895-1,009]	
	≥65- <75	3529	1082 (30,7)	3501	1092 (31,2)	0,967 [0,889-1,052]	
	≥75	2836	1023 (36,1)	2819	1049 (37,2)	0,93 [0,853-1,013]	
	<p>a: Prozentwerte für Subgruppen: eigene Berechnungen</p> <p>b: Interaktionstest (bezogen auf ursprüngliche Subgruppen)</p> <p>c: Zusammenfassung der Gruppen ≥65-<75 und ≥75 entsprechend der</p>						

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

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																									
<p>Vorgehensweise des IQWiG ausschließlich zur besseren Vergleichbarkeit der Werte</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl mit Patienten mit Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>																																											
<p>Tabelle 5: Therapieabbruch aufgrund von UE bereinigt um Zielergebnisse</p>																																											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th colspan="2">Apixaban</th> <th colspan="2">Warfarin</th> <th>Apixaban vs. Warfarin</th> <th></th> </tr> <tr> <th>Merkmal Subgruppe</th> <th>N</th> <th>Patienten mit Ereignis n (%)^a</th> <th>N</th> <th>Patienten mit Ereignis n (%)^a</th> <th>HR [95%-KI]</th> <th>Interaktionswert^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">ARISTOTLE</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Alter (Jahre)</td> <td rowspan="3">0,2134</td> </tr> <tr> <td>Alle Altersgruppen</td> <td>9088</td> <td>438 (4,8)</td> <td>9052</td> <td>474 (5,2)</td> <td>0.910 [0,799-1,036]</td> </tr> <tr> <td><65</td> <td>2723</td> <td>84 (3,1)</td> <td>2732</td> <td>116</td> <td>0,719</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin		Merkmal Subgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	HR [95%-KI]	Interaktionswert ^b	ARISTOTLE							Alter (Jahre)						0,2134	Alle Altersgruppen	9088	438 (4,8)	9052	474 (5,2)	0.910 [0,799-1,036]	<65	2723	84 (3,1)	2732	116	0,719		
Studie	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin																																						
Merkmal Subgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	HR [95%-KI]	Interaktionswert ^b																																					
ARISTOTLE																																											
Alter (Jahre)						0,2134																																					
Alle Altersgruppen	9088	438 (4,8)	9052	474 (5,2)	0.910 [0,799-1,036]																																						
<65	2723	84 (3,1)	2732	116	0,719																																						

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung	
	<p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>						(wird vom G-BA ausgefüllt)	
					(4,2)	[0,543-0,953]		
	≥65 ^c	6365	354 (5,6)	6320	358 (5,7)	0,962 [0,830-1,114]		
	≥65- <75	3529	168 (4,8)	3501	170 (4,9)	0,967 [0,781-1,197]		
	≥75	2836	186 (6,6)	2819	188 (6,7)	0,954 [0,779-1,169]		
	<p>a: Prozentwerte für Subgruppen: eigene Berechnungen b: Interaktionstest (bezogen auf ursprüngliche Subgruppen) c: Zusammenfassung der Gruppen ≥65-<75 und ≥75 entsprechend der Vorgehensweise des IQWiG ausschließlich zur besseren Vergleichbarkeit der Werte HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl mit Patienten mit Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>							
	<p>Tabelle 6: Therapieabbruch aufgrund von SUE bereinigt um Zielergebnisse</p>							
	Studie	Apixaban	Warfarin	Apixaban vs.				

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung	
	<i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>					(wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						
					Warfa- rin		
	Merk- mal Sub- gruppe	N	Patien- ten mit Ereig- nis n (%)^a	N	Patien- ten mit Ereig- nis n (%)^a	HR [95% KI]	Inter- akti- ons-p- Wert^b
	ARISTOTLE						
	Alter (Jahre)						0,468
	Alle Alters- grup- pen	9088	261 (2,9)	9052	318 (3,5)	0.806 [0,684- 0,949]	
	<65	2723	50 (1,8)	2732	75 (2,7)	0,665 [0,465- 0,951]	
	≥65 ^c	6365	211 (3,3)	6320	243 (3,8)	0,842 [0,700- 1,013]	
	≥65- <75	3529	102 (2,9)	3501	113 (3,2)	0,881 [0,674- 1,152]	
	≥75	2836	109 (3,8)	2819	130 (4,6)	0,805 [0,624- 1,039]	
	a: Prozentwerte für Subgruppen: eigene Berechnungen						

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>b: Interaktionstest (bezogen auf ursprüngliche Subgruppen) c: Zusammenfassung der Gruppen ≥ 65-<75 und ≥ 75 entsprechend der Vorgehensweise des IQWiG ausschließlich zur besseren Vergleichbarkeit der Werte HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl mit Patienten mit Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> <p>In der zusammenfassenden Bewertung schlägt das IQWiG demnach eine differenzierte Bewertung nach dem Alter der Patienten vor, aufgrund eines Hinweises auf Heterogenität, den die Zulassungsbehörde nach intensiver Begutachtung bereits als Zufallsbefund eingestuft hat.</p> <p>Des Weiteren erkennt das IQWiG eine Unsicherheit bzgl. des Schadenspotenzials, die wie dargelegt entkräftet bzw. behoben werden konnte.</p> <p>In der Konsequenz saldiert das IQWiG einen auch für Patienten < 65 Jahre bereits festgestellten Zusatznutzen in zwei patientenrelevanten Endpunkten gegen einen nicht festgestellten Schaden.</p> <p>Die Herabstufung eines festgestellten Zusatznutzens auf Basis der theoretischen Vorstellbarkeit eines Schadenspotenzials – die darüber hinaus durch die obigen Ausführungen widerlegt wurde – in</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kombination mit einem nicht-signifikantem Ergebnis im kombinierten Endpunkt („net clinical outcome“) ist nach Auffassung von BMS/Pfizer unzulässig.</p> <p>Diese Auffassung wird auch durch die bisherige Spruchpraxis des G-BA bestätigt, nach der eine Herabstufung eines in patientenrelevanten Endpunkten anerkannten Zusatznutzens ausschließlich in der Abwägung gegen ein zugleich festgestelltes erhöhtes Schadenspotential erfolgt ist.</p> <p><u>vorgeschlagene Änderung:</u> Die Patientengruppen sind unabhängig vom Alter der Patienten gemeinsam zu betrachten. Auch für Patienten < 65 Jahre ist der Zusatznutzen gegenüber Warfarin anzuerkennen.</p>	
Seite 12, Zeile 28-37 bis Seite 13, Zeile 4	<p>Anmerkung:</p> <p>III) VKA-Population (ARISTOTLE) – Herabstufung vom Ausmaß des Zusatznutzens von Apixaban gegenüber Warfarin von „erheblich“ zu „beträchtlich“</p> <p>IQWiG-Dossierbewertung</p> <p>In der Dossierbewertung [1] hat das IQWiG die Feststellung für die VKA-Population (Apixaban vs. Vitamin-K-Antagonist) mit <i>Alter</i> ≥ 65</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und Seite 13, Zeile 25,27 und Seite 61, Zeile 1, 27- 29 bis Seite 62, Zeile 1-29	<p><i>Jahre: beträchtlicher Zusatznutzen an mehreren Stellen u.a. wie folgt ausgeführt und begründet:</i></p> <p>Seite 12, Zeile 28-37 bis Seite 13, Zeile 4: „Alter ≥ 65 Jahre</p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Zusammenfassend ergibt sich für Patienten der VKA-Population mit Alter ≥ 65 Jahren ein Hinweis für einen Zusatznutzen (Ausmaß: beträchtlich) von Apixaban gegenüber Warfarin.</i></p> <p><i>Dies weicht von der Feststellung des pU ab, der für die gesamte VKA-Population einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.“</i></p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>Seite 13, Zeile 25,27:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>VKA-Population: Apixaban vs. Vitamin-K-Antagonist</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Alter ≥ 65 Jahre: Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich</i> <p>Seite 61, Zeile 1, 27-29 bis Seite 62, Zeile 1-29: „2.5.1.2 Gesamtaussagen zum Zusatznutzen: VKA-Population Alter ≥ 65 Jahre</p> <p><i>Die Zusammenfassung der Resultate, die die Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Patienten ≥ 65 Jahre bestimmen, ist in Tabelle 28 dargestellt.</i></p> <p><i>Tabelle 28: Positive und negative Effekte aus der Bewertung: Apixaban vs. Warfarin, Alter ≥ 65 Jahre</i></p> <table border="1" data-bbox="277 1070 1149 1362"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 1070 763 1107">Positive Effekte</th> <th data-bbox="763 1070 1149 1107">Negative Effekte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 1107 763 1238"><i>Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (Überlebenszeit: Gesamtmortalität)</i></td> <td data-bbox="763 1107 1149 1238"><i>unklar, da Ergebnisse zu UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE nicht verwertbar sind</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1238 763 1362"><i>Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Schlaganfälle)</i></td> <td data-bbox="763 1238 1149 1362"></td> </tr> </tbody> </table>	Positive Effekte	Negative Effekte	<i>Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (Überlebenszeit: Gesamtmortalität)</i>	<i>unklar, da Ergebnisse zu UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE nicht verwertbar sind</i>	<i>Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Schlaganfälle)</i>		
Positive Effekte	Negative Effekte							
<i>Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (Überlebenszeit: Gesamtmortalität)</i>	<i>unklar, da Ergebnisse zu UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE nicht verwertbar sind</i>							
<i>Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Schlaganfälle)</i>								

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1" data-bbox="280 531 1151 884"> <tr> <td data-bbox="280 531 763 627"><i>Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering bis beträchtlich (Komplex Blutungen)</i></td> <td data-bbox="763 531 1151 627"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 627 763 818"><i>Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: kombinierter Endpunkt aus Schlaganfällen, SE, größeren Blutungen oder Mortalität)</i></td> <td data-bbox="763 627 1151 818"></td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="280 818 1151 884"><i>UE: unerwünschte Ereignisse; SE: systemische Embolie; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i></td> </tr> </table> <p data-bbox="280 903 1151 1305"><i>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.</i></p> <p data-bbox="280 1326 1151 1385"><i>Zusammenfassend ergibt sich für Patienten der VKA-Population mit Alter ≥ 65 Jahren ein Hinweis für einen Zusatznutzen (Ausmaß:</i></p>	<i>Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering bis beträchtlich (Komplex Blutungen)</i>		<i>Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: kombinierter Endpunkt aus Schlaganfällen, SE, größeren Blutungen oder Mortalität)</i>		<i>UE: unerwünschte Ereignisse; SE: systemische Embolie; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>		
<i>Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering bis beträchtlich (Komplex Blutungen)</i>								
<i>Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: kombinierter Endpunkt aus Schlaganfällen, SE, größeren Blutungen oder Mortalität)</i>								
<i>UE: unerwünschte Ereignisse; SE: systemische Embolie; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>								

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>beträchtlich) von Apixaban gegenüber Warfarin.</i></p> <p><i>Dies weicht von der Feststellung des pU ab, der für die gesamte VKA-Population einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.“</i></p> <p><u>Position von BMS/Pfizer</u></p> <p>Aus Sicht von BMS/Pfizer gibt es Gründe, das Ausmaß des Zusatznutzens von Apixaban gegenüber Warfarin als „erheblich“ einzustufen</p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Bezüglich der Einschätzung vom Ausmaß des Zusatznutzens verwendet das IQWiG seine in der Nutzenbewertung von Ticagrelor veröffentlichte, vom G-BA jedoch ausdrücklich nicht übernommene Systematik (siehe Seiten 86-92 in [9]).</p> <p>Diese basiert im Wesentlichen auf geforderten Grenzwerten für eine relative Risikoreduktion (ausgedrückt als Schwellenwert für die jeweilige obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls). Für schwerwiegende Symptome und Nebenwirkungen ist zudem ein absolutes Risiko > 5 % gefordert, um das Ausmaß „erheblich“ zu begründen.</p> <p>Allgemeine kritische Überlegungen zu der angewandten Methodik</p>	<p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Apixaban (neues Anwendungsgebiet) für die VKA-Population auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vitamin-K-Antagonisten (VKA) handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens.</p> <p><u>Endpunktübergreifende Aspekte</u></p> <p>Das Ziel einer antithrombotischen Behandlung von Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern ist die Verhinderung von embolischen/thrombotischen Ereignissen wie Schlaganfällen oder systemischen Embolien bei möglichst weitgehender Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere von schweren Blutungsereignissen.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sollen an dieser Stelle nicht dargestellt werden, da der G-BA in jeder seiner Entscheidungen darauf verweist, das Ausmaß des Zusatznutzens nach Maßgabe der im 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz zu bewerten und nicht auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik abstellt.</p> <p>Im konkreten Fall führt die vom IQWiG verwandte Methodik bei der Einstufung des Ausmaßes des ansonsten zutreffend erkannten Zusatznutzens von Apixaban zu der Kategorie „beträchtlich“.</p> <p>Diese Einschätzung des Ausmaßes würdigt jedoch nach Auffassung von BMS/Pfizer den Zusatznutzen von Apixaban gegenüber VKA nicht vollumfänglich.</p> <p>Die methodische Anforderung des IQWiG, dass für schwerwiegende Symptome und Nebenwirkungen ein absolutes Risiko > 5 % existieren müsse, um das Ausmaß „erheblich“ anzuerkennen, führt in Bezug auf die Vermeidung von Schlaganfällen, systemischer Embolien wie auch der Vermeidung der meisten Blutungsereignisse dazu, dass allein aufgrund des unter 5 % liegenden absoluten Risikos, das Ausmaß „erheblich“ nicht erreicht werden kann.</p> <p>Die Definition eines erheblichen Zusatznutzen entsprechend § 5 Abs. 7 AM-NutzenV bzw. 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO sieht jedoch keine Einschränkung auf das absolute Risiko eines Ereignisses vor, sondern zieht Effektmaße und Schweregrad der zu vermeidenden</p>	<p>Bei der 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 davon auszugehen, dass das Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Ziel-INR-Bereich (TTR) die Studienergebnisse beeinflusst. Die EMA stellt fest, dass die TTR einen maßgeblichen Einfluss auf die Studienergebnisse hat. Die Überlegenheit von Apixaban gegenüber Warfarin war geringer bzw. ging ganz verloren in Situationen, in denen der INR-Wert gut eingestellt war [European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012 [S.33;50;67;78].</p> <p>Aufgrund der besonderen Bedeutung der INR-Einstellung für die Ereignisraten im Warfarin-Arm berücksichtigt der G-BA die TTR bei der Betrachtung der Größe der Effekte der einzelnen Endpunkte und der klinischen Relevanz der Effekte, da die positiven Effekte für Apixaban im Vergleich zu Warfarin in Zentren mit guter INR-Einstellung minimiert werden bzw. ganz verloren gehen.</p> <p>Im Versorgungskontext in Deutschland wird im Mittel ein erheblich besserer Wert der INR-Einstellung bei den betroffenen Patienten angenommen, als in der überwiegenden Zahl der Studienzentren in der ARISTOTLE-Studie. Der Median der INR-Werte im therapeuti-</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ereignisse für die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens heran.</p> <p>Das alleinige Abstellen des IQWiG auf relative Risikoreduktion und absolutes Ereignisrisiko würdigt an keiner Stelle die epidemiologisch begründete Krankheitslast und die davon abhängige absolute Anzahl vermiedener Todesfälle und schwerwiegender Ereignisse, die durch den Einsatz von Apixaban möglich werden.</p> <p>Die Tabelle 7 zeigt unter Bezugnahme auf die zu behandelnde Population für die relevanten Endpunkte auf, wie viele zusätzliche Ereignisse im Vergleich zu Warfarin durch den Einsatz von Apixaban verhindert werden können.</p> <p>So können durch Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Warfarin zusätzlich 3833 – 4524 Todesfälle pro Jahr vermieden werden. Die Einstufung dieses Effektes durch das IQWiG als „gering“ ist nach Auffassung von BMS/Pfizer nicht angemessen, sondern als „erheblich“ vorzunehmen.</p> <p>Weiterhin können durch den Einsatz von Apixaban pro Jahr zusätzlich 2954 – 3486 Schlaganfälle vermieden werden. Auch dieses Ausmaß ist nach Auffassung von BMS/Pfizer als „erheblich“ anzusehen.</p> <p>Zusätzlich zu den erheblichen Vorteilen von Apixaban sowohl in der Nutzenkategorie „Mortalität“ als auch in der Nutzenkategorie „Morbidität“, kann Apixaban einen erheblichen Zusatznutzen auch durch</p>	<p>schen Bereich von 2-3 (TTR) lag für Deutschland in der ARISTOTLE-Studie im Warfarin-Arm bei über 70 % (die medianen TTR-Werte der einzelnen Länder lagen zwischen 46 % und 80 %)</p> <p>[Wallentin L: Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warafin at Different Levels of INR Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. European Society of Cardiology - ESC-Kongress. Paris, 27.-31. August 2011. [Stellungnahme der AkdÄ] Wallentin L: Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warafin at Different Levels of INR Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Circulation 2013;127:2166-2176; 02.05.2013],</p> <p>der Median über die gesamte Studienpopulation im Warfarin-Arm lag bei 66,0 %</p> <p>[European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012 [S.32]].</p> <p><u>Mortalität (Gesamtüberleben)</u></p> <p>Für das Gesamtüberleben liegt für die Gesamtpopulation der ARISTOTLE-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Warfarin vor. Der statistisch signifikante Unterschied mit einem p-Wert von 0,047 wird von der EMA als borderline-Signifikanz bezeichnet. Es liegt ein Hazard-Ratio von 0,89 [KI 0,80; 1,00], [Ergebnisanteil 6,6 % vs. 7,4%] mit einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von 0,8</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																			
	<p>Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen in Form von Blutungen aufzeigen.</p> <p>So wird durch den Einsatz von Apixaban im Vergleich zu Warfarin die Häufigkeit von größeren Blutungen oder klinisch relevanten nicht größeren Blutungen pro Jahr um 17 973 – 21 208 Fälle reduziert; in diesem kombinierten Endpunkt sind 8843 – 10 435 größere Blutungen enthalten die pro Jahr durch Apixaban vermieden werden.</p> <p>Tabelle 7: Erheblicher Zusatznutzen von Apixaban vs. Warfarin auf Endpunktebene: Ausmaß zusätzlich vermiedener Fälle gegenüber Warfarin</p> <table border="1" data-bbox="273 938 1160 1385"> <thead> <tr> <th>Endpunktkategorie Endpunkt</th> <th>Apixaban % / Jahr^a</th> <th>Warfarin % / Jahr^a</th> <th>ARR^b % / Jahr</th> <th>Vermiedene Fälle / Jahr^c</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalität</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gesamt-mortalität</td> <td>3,523</td> <td>3,937</td> <td>0,414</td> <td>3833 – 4524</td> </tr> <tr> <td>Morbidität</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Schlaganfall^d</td> <td>1,188</td> <td>1,507</td> <td>0,319</td> <td>2954 – 3486</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Nebenwirkungen – Blutungsereignisse</td> </tr> <tr> <td>Kombinierter End-</td> <td>4,069</td> <td>6,010</td> <td>1,941</td> <td>17 973 – 21 208</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunktkategorie Endpunkt	Apixaban % / Jahr ^a	Warfarin % / Jahr ^a	ARR ^b % / Jahr	Vermiedene Fälle / Jahr ^c	Mortalität					Gesamt-mortalität	3,523	3,937	0,414	3833 – 4524	Morbidität					Schlaganfall ^d	1,188	1,507	0,319	2954 – 3486	Nebenwirkungen – Blutungsereignisse					Kombinierter End-	4,069	6,010	1,941	17 973 – 21 208	<p>% vor. Es wurde keine Überlegenheit von Apixaban in den Einzelkomponenten kardiovaskuläre und nicht kardiovaskuläre Mortalität gezeigt.</p> <p>In Studienzentren, in denen eine hohe TTR erreicht wurde, waren die Effekte schwächer ausgeprägt bzw. verloren. In Quartile eingeteilte TTR-Werte der Zentren (TTRc) zeigen einen Anstieg des HR von 0,81 des 1. Quartils (TTRc < 58,1 %) auf ein HR 1,04 (TTRc >= 72,2 %) im 4. Quartil. In den einzelnen Quartilen lag keine Signifikanz der Ergebnisse vor</p> <p>[European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012 [S.33;50;67;78] [Tab. E6]].</p> <p><u>Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) (Symptomatik)</u></p> <p>Für den Endpunkt Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Warfarin vor (HR 0,79 [KI 0,65; 0,95], ARR 0,6% [Ergebnisanteil 2,2 % vs. 2,8%]. Der Unterschied zugunsten von Apixaban war 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]; ARR 0,5 %).</p>
Endpunktkategorie Endpunkt	Apixaban % / Jahr ^a	Warfarin % / Jahr ^a	ARR ^b % / Jahr	Vermiedene Fälle / Jahr ^c																																	
Mortalität																																					
Gesamt-mortalität	3,523	3,937	0,414	3833 – 4524																																	
Morbidität																																					
Schlaganfall ^d	1,188	1,507	0,319	2954 – 3486																																	
Nebenwirkungen – Blutungsereignisse																																					
Kombinierter End-	4,069	6,010	1,941	17 973 – 21 208																																	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	punkt: größere Blutungen, KRNG-Blutungen					<p>Hinsichtlich des Auftretens ischämischer Schlaganfälle sowie Schlaganfälle unbekannter Ursache lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.</p> <p>Für den Endpunkt zu Behinderung führender Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und Warfarin (HR=0,84; 95%-KI [0,58; 1,20]).</p> <p><u>Kombinierter Endpunkt (primärer Endpunkt): Schlaganfall und systemische Embolien (Symptomatik)</u></p> <p>Hinsichtlich des primären Endpunktes lag für die Gesamtpopulation der ARISTOTLE-Studie ein signifikantes Ergebnis mit einem HR von 0,79 (KI 95% 0,66; 0,95) vor.</p> <p>In Quartile eingeteilte TTR-Werte der Zentren (TTRc) zeigen einen Anstieg des HR von 0,78 des 1. Quartils (TTRc < 58,1 %) auf ein HR 0,81 (TTRc >= 72,2%) des 4. Quartils. In den einzelnen Quartilen lag keine Signifikanz der Ergebnisse vor [European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012 [S.34 Tab.E6]].</p> <p>In der ARISTOTLE-Studie traten weitaus mehr Schlaganfälle als systemische Embolien auf, so dass zu erwarten ist, dass das Er-</p>
Größere Blutungen	2,134	3,089	0,955	8843 – 10 435		
Größere Blutungen extrakraniell	1,794	2,274	0,480	4445 – 5245		
KRNG-Blutungen	2,084	2,997	0,913	8454 – 9976		
Nebenwirkungen – sonstige Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen						
Gesamtrate UE	121,748	129,105	7,357	68 123 – 80 387		
Kombinierter Endpunkt: Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen						
Schlaganfall, SE, größere Blutungen oder Mortalität	6,131	7,199	1,068	9889 – 11 670		
a: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr)						

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>b: Absolute Risikoreduktion (ARR) = Hazard unter Apixaban <i>minus</i> Hazard unter Warfarin</p> <p>c: Die Spannweite der Anzahl vermiedener Fälle pro Jahr resultiert aus der Spannweite der Anzahl der Patienten mit bedeutsamem Zusatznutzen [925 963 bis 1 092 654 Patienten; siehe Anmerkung V) Prävalenz von Vorhofflimmern, Größe der Zielpopulation und Anzahl der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen] multipliziert mit der jeweiligen ARR (absolute Risikoreduktion) durch Apixaban gegenüber Warfarin. Die Anzahl der vermiedenen Fälle pro Jahr quantifiziert den erheblichen Zusatznutzen von Apixaban vs. Warfarin, wenn alle Patienten an Stelle von Warfarin mit Apixaban behandelt werden (Reduktion der Krankheitslast).</p> <p>d: ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache. ARR: absolute Risikoreduktion; KRNG-Blutungen: klinisch relevante nicht größere Blutungen; SE: systemische Embolie; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Über die nach Auffassung von BMS/Pfizer nicht ausreichende Würdigung der dargestellten absoluten Reduktion schwerwiegender Ereignisse hinaus ist auch die zusammenfassende Würdigung („Saldierung“) des anerkannten Zusatznutzens in den unterschiedlichen Endpunkten nicht sachgerecht vorgenommen worden.</p> <p>Apixaban zeigt sowohl in Bezug auf die Mortalität als auch bei der Reduktion von Schlaganfällen („Morbidity“) als auch bei der Vermeidung schwerwiegender Blutungsereignisse erhebliche Vorteile</p>	<p>gebnis für diesen Endpunkt im Wesentlichen durch die Komponente Schlaganfall bestimmt wird.</p> <p><u>Weitere Endpunkte: Systemische Embolien, Myokardinfarkt, TIA (Symptomatik)</u></p> <p>Für die jeweiligen Endpunkte systemische Embolien, Myokardinfarkt, TIA liegen kein statistisch signifikanten Unterschiede vor.</p> <p><u>Blutungsereignisse (Nebenwirkungen)</u></p> <p>Sowohl größere Blutungen (3,6 % vs. 5,1 %; ARR 1,5 %; HR 0,69 [0,60; 0,80]) als auch klinisch relevante nicht größere Blutungen (3,5 % vs. 4,9 %; ARR 1,4 %; 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 %; ARR 2,9 % HR 0,68 [0,61; 0,75]).</p> <p>In der Gesamtbewertung verblieb beim kombinierten Blutungsendpunkt hinsichtlich relevanter Effektmodifikation 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 Apix-</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Die in § 5 Abs. 7 AM-NutzenV bzw. 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO <i>alternativ</i> beschriebenen Anforderungen Senkung der Mortalität, Vermeidung schwerwiegender Symptome oder Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen werden durch Apixaban <i>additiv</i> und wie dargelegt in jeweils großem Ausmaß erfüllt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Für die VKA-Population ist das Ausmaß des Zusatznutzens als erheblich einzustufen</p>	<p>aban. 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; 0,75]); 5,9 % vs. 7,8 %; ARR = 1,9 %).</p> <p>Hinsichtlich größerer Blutungen zeigt sich, dass in Studienzentren in denen eine bessere INR Kontrolle vorhanden war für Apixaban numerisch günstigere Effekte vorliegen, gleichwohl die Effekte in diesen Zentren geringer sind als in Zentren mit einer schlechten INR Kontrolle.</p> <p>In Zentren, unterteilt in Quartile der INR-Werte, liegen signifikante Unterschiede nur für die Zentren vor, in denen die INR-Kontrolle unterhalb des Median lag (INR-Kontrolle < 1. Quartil [HR 0,44 (KI 95%: 0,27 – 0,72); INR-Kontrolle >= 1. Quartil bis < Median [HR 0,60 (KI 95%: 0,47 – 0,76)]. Es liegen keine signifikanten Unterschiede mehr vor für Zentren, in denen die INR-Kontrolle oberhalb des Median lag (INR-Kontrolle >= Median bis < 3. Quartil [HR 0,87 (KI 95%: 0,70 – 1,08; INR-Kontrolle >= 3. Quartil [HR 0,70 (KI 95%: 0,48 – 1,03)])</p> <p>[European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012; [S. 54 Tab S3 und S. 67]].</p> <p>Zu bedenken ist, dass hinsichtlich der Operationalisierung des Komplexes „Blutungen“ unter „größeren Blutungen“ (intrakraniell</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>und extrakraniell) auch hämorrhagische Schlaganfälle erfasst wurden, so dass eine Überlappung der Endpunkte bestand.</p> <p>Für größere Blutungen anderer Lokalisation (extrakraniell, inkl. gastrointestinal) lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Apixaban vs. Warfarin mit einem HR von 0,79 vor (3,0 % vs. 3,8 %; ARR 0,8 %; HR 0,79 [0,68; 0,93]).</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Therapieabbrüche wegen (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse</u></p> <p>Für die Rate an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis ergab sich in der um die Blutungsereignisse bereinigte Auswertung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Apixaban (HR = 0,96 [95%-KI 0,93; 0,99]; 78,4 % vs. 79,2 %; ARR = 0,8%), während es für die SUE (HR = 0,97 [95%-KI 0,92 bis 1,02]) und Abbrüchen wegen UE (HR = 0,91 [95%-KI 0,80 bis 1,04]) keine Unterschiede gab. Für die Therapieabbrüche wegen SUE lag ein signifikanter Vorteil für Apixaban mit einem HR von 0,806 (ARR = 0,6 %) vor. (siehe Tabellen 3 bis 6 Stellungnahme von BMS)</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse</u></p> <p>zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vitamin-K-Antagonisten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens.</p> <p>Apixaban zeigt eine gering ausgeprägte Verbesserung der Gesamtmortalität gegenüber Warfarin (HR 0,89 [95 %-KI 0,80; 1,00]; ARR 0,8 %) sowie eine ebenfalls gering ausgeprägte Verringerung von hämorrhagischen Schlaganfällen (40 (0,4 %) vs. 78 (0,9 %), Patienten mit Ereignis; HR 0,51 [0,35; 0,75]; ARR 0,5 %). Hinsichtlich der Verringerung von systemischen Embolien und ischämischen Schlaganfällen liegt kein signifikanter Unterschied vor. Größere Blutungen (intrakraniell und extrakraniell) (3,6 % vs. 5,1 %; ARR 1,5 %; HR 0,69 [0,60; 0,80]) und auch größere Blutungen anderer Lokalisation (extrakraniell, inkl. gastrointestinal) [HR 0,79 [0,68; 0,93] (3,0 % vs. 3,8 %; ARR 0,8 %) sowie klinisch relevante nicht größere Blutungen (3,5 % vs. 4,9 %; ARR 1,4 %; HR 0,70 [0,60; 0,80]) traten unter Apixaban signifikant seltener auf als unter Warfarin.</p> <p>Das Ausmaß der in der Gesamtstudie erhobenen Effekte ist aufgrund des Einflusses der TTR auf die Effektgrößen kritisch zu hinterfragen, insbesondere hinsichtlich der Übertragbarkeit der Stu-</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>dienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Bei Patienten mit gut eingestellten INR-Werten sind die positiven Effekte von Apixaban im Vergleich mit Warfarin in der ARISTOTLE-Studie zum Teil nicht mehr vorhanden, zum Teil in ihrer Effektgröße deutlich niedriger. Damit ist davon auszugehen, dass die bereits in der Gesamtstudie gering ausgeprägte Größenordnung der Endpunkte im deutschen Versorgungskontext ein gegenüber der Studie noch deutlich verringertes Ausmaß hat. Der Median der Güte der INR-Einstellung lag für Deutschland in der Studie deutlich über dem Median der Gesamtstudienpopulation.</p> <p>Auch die EMA geht in ihrem Bewertungsbericht davon aus, dass in Zentren mit guter Einstellung der VKA-Therapie die Effekte geringer ausgeprägt sind bzw. ganz verloren gehen, gegenüber den beobachteten Effekten in der Gesamtstudienpopulation.</p> <p><u>Zusammengenommen</u></p> <p>weist Apixaban in der Gesamtstudie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie statistische Vorteile bei der Beeinflussung von Krankheitsereignissen auf, die – für sich genommen – aufgrund der Schwere der durch sie verursachten Gesundheitsstörung als schwerwiegende Symptome (Schlaganfall) und schwerwiegende Nebenwirkungen (Blutungen) i.S.v. § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV bewertet werden können. Dies gilt im Ausgangspunkt auch für die</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Beeinflussung der Gesamtmortalität unter dem Gesichtspunkt der Verlängerung der Lebensdauer. Diese statistischen Vorteile gehen bei guter Einstellung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie allerdings verloren. Die in der Gesamtstudie geringen absoluten Risikoreduktionen für die Gesamtmortalität und für die Verringerung schwerwiegender Symptome sowie schwerwiegender Nebenwirkungen erreichen damit jedoch nicht ein relevantes oder bedeutsames Ausmaß, das entsprechend der AM-NutzenV für einen beträchtlichen Zusatznutzen erforderlich wäre. Vielmehr bewegen sie sich in einem Bereich, den der G-BA als mehr als geringfügig, aber nicht als bedeutsam bewertet. Die absoluten und relativen Größenordnungen der Effekte werden unter Berücksichtigung ihres Schweregrades gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom G-BA als eine moderate Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens bewertet und damit als einen geringen Zusatznutzen.
Seite 9, Zeile 1-31 und Seite 13,	Anmerkung: IV) ASS-Population (AVERROES) – Herabstufung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Apixaban gegenüber ASS von „Beleg“ für einen „erheblichen“ Zusatznutzen auf „Hinweis“ auf einen „beträchtlichen“ Zusatznutzen	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeile 5-24, 28, 29 und Seite 67, Zeile 17-22 und Seite 87, Zeile 1-26 und Seite 93, ab Zeile 20 bis Seite 94,	<p>IQWiG-Dossierbewertung</p> <p>In der Dossierbewertung [1] hat das IQWiG die Feststellung für die ASS-Population (Apixaban vs. Acetylsalicylsäure) <i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich mit ASS</i> an mehreren Stellen u. a. wie folgt ausgeführt und begründet:</p> <p>Seite 9, Zeile 1-31:</p> <p>„Ergebnisse ASS-Population</p> <p><i>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</i></p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeile 1-9	<p><i>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.</i></p> <p><i>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)“.</i></p> <p><i>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 ab-</i></p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zuleiten.“</p> <p>Seite 13, Zeile 5-24, 28, 29:</p> <p>„Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, ASS-Population</p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Keine der identifizierten Effektmodifikationen (Merkmale Eignung für VKA-Therapie, Alter und Schweregrad [gemessen am CHADS2-Score]) führt zu einer von der Gesamtpopulation abweichenden Gesamtabwägung.</i></p> <p><i>Zusammenfassend ergibt sich für die ASS-Population ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich mit ASS.</i></p> <p><i>Dies weicht von der Feststellung des pU ab, der für die gesamte</i></p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>ASS-Population einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.</i></p> <p>Zusammenfassung der Aussagen zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p><i>Zusammenfassend ergeben sich folgende Aussagen zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>ASS-Population: Apixaban vs. ASS</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Gesamte Zielpopulation: Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich“</i> <p>Seite 67, Zeile 17-22:</p> <p>„Zusammenfassung</p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Dies weicht von der Feststellung des pU ab, der für die gesamte ASS-Population einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.“</i></p> <p>Seite 87, Zeile 1-26:</p> <p><i>„In der AVERROES-Studie wurde ASS mit 81 bis 324 mg täglich dosiert. Allerdings waren nur ca. 7 % der Patienten für eine ASS-</i></p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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</i></p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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.“</i></p> <p>Seite 93, ab Zeile 20 bis Seite 94, Zeile 1-9:</p> <p>„ASS-Population</p> <p><i>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 vor-</i></p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>handen 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.“</i></p> <p><u>Position von BMS/Pfizer</u></p> <p>Aus Sicht von BMS/Pfizer begründet die AVERROES-Studie die Ergebnissicherheit „Beleg“ und das Ausmaß „erheblich“ für den Zusatznutzen von Apixaban gegenüber ASS</p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Bezüglich der Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens verwendet das IQWiG seine in der Nutzenbewertung von Ticagrelor veröffentlichte, vom G-BA jedoch ausdrücklich nicht übernommene Systematik (siehe Seiten 86-92 in [9]).</p>	<p>In dem von der EMA erteilten Anwendungsgebiet von Apixaban ist die vom pharmazeutischen Unternehmer in einer Beratungsanforderung übermittelte Passage „inklusive Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind“ nicht enthalten. Die EMA führt demgegenüber aus, dass die vorgelegten Daten den Einschluss der Patientengruppe „Patienten, die ungeeignet für eine</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Einstufung der Ergebnissicherheit der AVERROES-Studie basiert auf der methodischen Anforderung des IQWiG, dass für die Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen regelhaft mindestens zwei Studien mit konsistenten Ergebnissen (gleichgerichtete Effekte) zu einer Fragestellung vorliegen [2]. Die besonderen Anforderungen für die Ableitung eines Nutzenbelegs aus einer einzelnen Studie (Ausnahmefall) in Bezug auf eine ausreichende Größe und methodische Güte [2, 3] sieht das IQWiG für die AVERROES-Studie als nicht gegeben.</p> <p>Ergänzend diskutiert das IQWiG die Interpretation der Ergebnisse zum Subgruppenmerkmal ASS-Dosis, das zugleich ein Merkmal für das Komplikationsrisiko sei, zum anderen aber auch das Therapieergebnis beeinflusse. In Folge erkennt das IQWiG eine Unsicherheit bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf mit ASS behandelte Patienten jeglichen Komplikationsrisikos.</p> <p>Die vom IQWiG herangezogenen Begründungen entbehren jedoch einer Würdigung der zulassungsrechtlichen und ethischen Besonderheiten der AVERROES-Studie, die bereits vor deutlich vor Ablauf der erwarteten Studiendauer (durchschnittlich 1,1 statt 1,6 Jahre Follow-up) in einem Ausmaß und einer Ergebnissicherheit die Überlegenheit von Apixaban gegenüber ASS aufzeigen konnte, dass sie vorzeitig beendet werden musste.</p> <p>Grundsätzlich ist anzumerken, dass sich das Methodenpapier des</p>	<p>Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind“ nicht stützen. European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012 [S.51; 81].</p> <p>Eine Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe „Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind“ erfolgt deshalb nicht.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>IQWiG bei der Feststellung der Ergebnissicherheit der Methodik der Zulassungsbehörden anschließt. Im Methodenpapier des IQWiG befindet sich neben der Forderung nach zwei konfirmatorischen RCT zugleich eine Ausnahmeregelung, die direkt auf die Anforderung der EMA an eine einzelne Zulassungsstudie in Phase III verweist [2, 3]. In dieser Regelung stellt die EMA zusammenfassend fest, dass es für die Qualifikation der Aussagekraft der erbrachten Nachweise als „Hinweis“ oder „Beleg“ nicht auf die Erfüllung bestimmter formaler Kriterien ankommt, sondern eine wertende Betrachtung vorzunehmen ist, ob eine für die höchste Klassifikation ausreichende Ergebnissicherheit gegeben ist.</p> <p>Abweichend von diesem sinnvollen direkten Bezug auf die Bestimmungen der Zulassungsbehörden sind deren Regelungen, die die vorzeitige Beendigung einer Studie vorschreiben, im Methodenpapier des IQWiG nicht abgebildet. Für eine Studie, die wie AVERROES vorzeitig eine derartige Überlegenheit der Prüfsubstanz beweist, so dass eine Fortsetzung ethisch nicht mehr vertretbar war, enthält die vom IQWiG verwendete Methodik keine gesonderten Regelungen. Die ausschließliche Anwendung einer Methodik, die diesen Sachverhalt nicht berücksichtigt, kann daher bei der Bewertung von Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens nicht zu einer adäquaten Einschätzung führen.</p> <p>Ergänzend ist anzumerken, dass die EMA selber explizit darauf verweist, dass für die Würdigung der Aussagekraft einer einzelnen</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie nicht auf die Erfüllung bestimmter formaler Kriterien abzustellen ist. Vielmehr entspricht die von der EMA vorgegebene Vorgehensweise einer wertende Betrachtung. Ein analoges Vorgehen unter Einbeziehung der geschilderten zulassungsrechtlichen und ethischen Besonderheiten, hätte die Möglichkeit eröffnet, der AVERROES-Studie zutreffend das höchste Ausmaß an Ergebnissicherheit zuzusprechen.</p> <p>So erfolgt die vorzeitige Beendigung einer Studie nicht lediglich aufgrund von Hinweisen, sondern auf Basis prädefinierter statistisch begründeter konfirmatorisch durchgeführter Interimsanalysen, die einen Beleg begründen.</p> <p>Für AVERROES waren hierzu im Verlauf der Studie zwei Zwischenanalysen geplant:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die erste Zwischenanalyse war für den Zeitpunkt geplant, wenn bei 50 % (d. h. 113) der insgesamt 226 geplanten Ereignisse des primären Wirksamkeitsendpunktes bestätigt waren. Bei dieser Zwischenbetrachtung wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt unter Anwendung einer modifizierten Haybittle-Peto-Grenze von 4 Standardabweichungen (zweiseitiger p-Wert <0,00006) überwacht. 2. Die zweite Zwischenanalyse war für den Zeitpunkt geplant, wenn bei rund 75 % (d. h. 170) der insgesamt 226 geplanten Ereignisse des primären Wirksamkeitsendpunktes bestätigt 	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>waren. Bei dieser Zwischenbetrachtung wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt unter Anwendung einer modifizierten Haybittle-Peto-Grenze von 3 Standardabweichungen (zweiseitiger p-Wert <0,0026) überwacht.</p> <p>3. Sollte die beobachtete Hazard Ratio (Apixaban/ASS) für den primären Wirksamkeitsendpunkt bei einer der geplanten Zwischenanalysen den kritischen Wert unter Anwendung der jeweiligen modifizierten Haybittle-Peto-Grenze unterschreiten, war eine confirmatorische Zwischenanalyse drei Monate später vorgesehen.</p> <p>4. Sollte die beobachtete Hazard Ratio (Apixaban/ASS) erneut den kritischen Wert unterschreiten, konnte das Unabhängige Datenüberwachungs-Komitee (DMC) die vorzeitige Beendigung der Studie aufgrund der überlegenen Wirksamkeit von Apixaban empfehlen. Hierbei musste das DMC das Nutzen-Risiko-Profil insgesamt (inklusive der Ergebnisse sowohl beim primären Endpunkt als auch bei den sekundären und tertiären Endpunkten) berücksichtigen vor der Empfehlung, die Studie wegen überlegener Wirksamkeit von Apixaban vorzeitig zu beenden.</p> <p>In Folge dieser prädefinierten Bestimmungen empfahl das unabhängige Datenüberwachungs-Komitee (DMC) die vorzeitige Beendigung der Studie nach der confirmatorischen Analyse im Zusammenhang mit der ersten formalen Zwischenanalyse zur Wirksam-</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>keit, da der zweiseitige p-Wert für den primären Wirksamkeitsendpunkt sowohl bei der Zwischenanalyse als auch bei der konfirmatorischen Analyse $< 0,00006$ war bei akzeptablem Sicherheitsprofil.</p> <p>In den Empfehlungen der EMA zur Ausgestaltung des Studienprogrammes in der Indikation Prophylaxe von Schlaganfall und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die sich in der Entwurfsfassung mit Stand Juli 2012 (also nach Veröffentlichung der Ergebnisse der AVERROES-Studie) derzeit in der finalen Abstimmung befindet, wird bereits vom Einsatz von ASS bei Patienten mit CHADS₂-Score ≥ 2 als Vergleichstherapie abgeraten [10].</p> <p>Eine nach dem Methodenpapier des IQWiG auch in dieser Situation unverändert geforderte zweite konfirmatorische Studie, würde somit im Widerspruch zu § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 AMG stehen, nach dem die „vorhersehbaren Risiken und Nachteile gegenüber dem Nutzen für die Person, bei der sie durchgeführt werden soll [...] ärztlich vertretbar“ sein sollen. Eine derartige Studie wäre somit aus ethischen Gründen nicht genehmigungsfähig.</p> <p>Durch die formale Forderung einer zweiten konfirmatorischen RCT würde rechtlich Unmögliches gefordert. Dies verstieße gegen den allgemeinen Rechtsgrundsatz, dass niemand zu objektiv unmöglichen Leistungen verpflichtet ist oder werden kann (Impossibilibium nulla est obligatio, zu deutsch: „Nichts ist Pflicht bei Unmöglichkeit“). Im deutschen Zivilrecht kommt dies darin zum Ausdruck,</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dass der Anspruch auf Leistung ausgeschlossen ist, soweit diese für den Schuldner oder für jedermann unmöglich ist (§ 275 BGB). Im Verwaltungsrecht führt ein Verstoß gegen diesen Rechtsgrundsatz zur Nichtigkeit des Verwaltungsaktes (siehe Kopp/Ramsauer, VwVfG Kommentar, 11. Aufl., § 44 Rn. 39 m.w.N.). Diese Figur findet sich bereits im römischen Recht (siehe Digesten 50, 17, 185) und ist als Ausprägung des rechtsstaatlichen Willkürverbotes verfassungsrechtlich verankert. Soweit also ein Nachweis für die Ergebnissicherheit eines Zusatznutzens gefordert wird, der tatsächlich nicht erbracht werden kann, verstößt dies gegen das als Ausprägung der verfassungsmäßigen Ordnung gem. Art. 20 Abs. 3 GG bestehende Willkürverbot.</p> <p>Vielmehr ist anzuerkennen, dass die bestehende Ergebnissicherheit aus der AVERROES-Studie nicht weiter erhöht werden kann; es liegt bereits die höchstmögliche Ergebnissicherheit vor. Dementsprechend ist sie als „Beleg“ zu kategorisieren.</p> <p>Entsprechend ist auch der amtlichen Fachinformation für Apixaban folgender Wortlaut zu entnehmen:</p> <p><i>„Die AVERROES Studie wurde vom unabhängigen Data Monitoring Committee nach eindeutiger Evidenz für eine Verringerung für das Auftreten von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei annehmbarem Sicherheitsprofil vorzeitig abgebrochen.“ [11, 12]</i></p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Herabstufung der Ergebnissicherheit der AVERROES-Studie stünde somit im Widerspruch zum zulassungsrechtlich relevanten Befund, der eine „eindeutige Evidenz“ für eine Verringerung schwerwiegender patientenrelevanter Ereignisse bestätigt.</p> <p>Auch eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens stünde im Widerspruch zu diesem Befund, der dem Vorteil von Apixaban ein derartiges Ausmaß bemisst, welches es arzneimittelrechtlich und ethisch nicht erlaubt, die Studie fortzusetzen bzw. eine vergleichbare Studie erneut durchzuführen.</p> <p>Ausschlaggebend für diese Einschätzung war die Tatsache, dass die AVERROES-Studie zum Zeitpunkt, an dem die vorzeitige Beendigung notwendig wurde, nachweisen konnte, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ASS eine Halbierung des Schlaganfallrisikos (Senkung um 50,9 %) und die Senkung des Risikos von systemischen Embolien um 84,6 % bei einem annehmbarem Sicherheitsprofil zu bewirken.</p> <p>Diese Ergebnisse entsprechen der Definition eines erheblichen Zusatznutzens entsprechend § 5 Abs. 7 AM-NutzenV, nach der dieser in einer nachhaltigen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens u. a. in der Verhinderung schwerwiegender Symptome begründet ist.</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die AVERROES-Studie, die aufgrund nachwiesener Überlegenheit gegenüber ASS vorzeitig beendet werden musste, führt zu einem belegten, erheblichen Zusatznutzen von Apixaban gegenüber ASS.</p>	
Seite 98 bis Seite 99, Zeile 1-22 und Seite 99, Zeile 26-34 und Seite 103,	<p>Anmerkung:</p> <p>V) Prävalenz von Vorhofflimmern, Größe der Zielpopulation und Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</p> <p>IQWiG-Dossierbewertung</p> <p>In der Dossierbewertung [1] hat das IQWiG die Feststellungen zur Prävalenz von Vorhofflimmern, zur Größe der Zielpopulation (Anzahl aller GKV-Patienten, die sich für eine Therapie mit Apixaban eignen) und zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an mehreren Stellen u. a. wie folgt ausgeführt und begründet:</p> <p>Seite 98 bis Seite 99, Zeile 1-22: „Tabelle 37: Herleitung der Zielpopulation des pU</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
Zeile 24 bis Seite 104, Zeile 6 und Tabelle 39	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Population</th> <th>Anteil</th> <th>Anzahl</th> <th>Operationalisierung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a) GKV-Patienten mit VHF</td> <td></td> <td>1 441 940</td> <td>Rotterdam-Studie (Erhebung 1990 bis 1993, niederländische Studienpopulation, n = 6808, Ausschlusskriterium: < 55 Jahre)</td> </tr> <tr> <td>b) davon NVAF</td> <td>89,1%</td> <td>1 284 769</td> <td>„Valvulär“ wird als Addition von 3 Faktoren umgesetzt: Herzklappenersatz, Mitralklappenstenose und rheumatisch bedingte Klappenfehler. NVAF ist dann die Komplementärmenge.</td> </tr> <tr> <td>c) davon Prophylaxebedarf</td> <td>80,75 %</td> <td>1 037 451</td> <td>CHADS₂-Score ≥ 1</td> </tr> <tr> <td>d) davon keine Kontraindikation gegen Apixaban</td> <td>99,44 %</td> <td>1 031 641</td> <td>Kontraindikation wird als Addition von 2 Faktoren umgesetzt: Dialyse oder Leberzirrhose.</td> </tr> <tr> <td>e) davon geeignet für eine VKA-Therapie</td> <td>76,7% – 90,5 %</td> <td>791 269 – 933 635</td> <td>Die Spannen ergeben sich durch 2 vom pU vorgeschlagene Vorgehensweisen.</td> </tr> </tbody> </table>	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 ≥ 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.				
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 ≥ 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.																										

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	davon ungeeignet für eine VKA-Therapie	9,5% – 23,3 %	98 006 – 240 372	
	<p><i>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); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NVAf: nicht-valvuläres Vorhofflimmern; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VHF: Vorhofflimmern; VKA: Vitamin-K-Antagonist; TIA: transitorische ischämische Attacke</i></p>			
	<p>Bewertung des Instituts</p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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</i></p>			

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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.</i></p> <p><i>Zu b): Der pU beachtet nicht, dass Mitralstenosen häufig rheumatischen Ursprungs sind. Die beiden Werte dürfen also nicht additiv verwendet werden, um eine mögliche Doppelzählung zu vermeiden.</i></p> <p><i>Zu c): Dieser Schritt lässt sich nachvollziehen.</i></p> <p><i>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 (Kreatininclearance < 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.</i></p> <p><i>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 Blu-</i></p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>tungsereignisses 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.</i></p> <p><i>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.“</i></p> <p>Seite 99, Zeile 26-34:</p> <p>„3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</p> <p><i>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 Zusatz-</i></p>	

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

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p><i>nutzen. 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].“</i></p> <p>Seite 103, Zeile 24 bis Seite 104, Zeile 6 und Tabelle 39:</p> <p>„5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Tabelle 39: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</i></p> <table border="1" data-bbox="280 1276 1149 1377"> <thead> <tr> <th data-bbox="280 1276 548 1377">Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes</th> <th data-bbox="548 1276 828 1377">Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation^a</th> <th data-bbox="828 1276 1149 1377">Kommentar des Instituts</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation^a	Kommentar des Instituts				
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation^a	Kommentar des Instituts						

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="273 529 546 561">Arzneimittel)</th> <th data-bbox="555 529 824 561"></th> <th data-bbox="833 529 1169 561"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="273 568 546 632">Apixaban (VKA-Population)</td> <td data-bbox="555 568 824 632">791 269 bis 933 635</td> <td data-bbox="833 568 1169 1066" rowspan="3">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].</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 632 546 823">Alter < 65 Jahre</td> <td data-bbox="555 632 824 823" rowspan="2">keine aussagekräftigen Angaben im Dossier</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 823 546 999">Alter ≥ 65 Jahre</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 999 546 1066">Apixaban (ASS-Population)</td> <td data-bbox="555 999 824 1066">98 006 bis 240 372</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="273 1072 1169 1200">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.“</p> <p data-bbox="273 1264 1169 1380">Position von BMS/Pfizer BMS/Pfizer stimmen der Sichtweise des IQWiG zur Ermittlung der Prävalenz zu und haben die Größe der Zielpopulation (An-</p>		Arzneimittel)			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	
Arzneimittel)														
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													

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zahl aller GKV-Patienten, die sich für eine Therapie mit Apixaban eignen) und die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen neu berechnet. Hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen stimmen BMS/Pfizer der Feststellung des IQWiG nicht zu.</p> <p><u>Begründung</u></p> <p><i>Neuberechnung der Prävalenz und der Größe der Zielpopulation</i></p> <p>Im Dossier wurden die alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenzraten der Rotterdam-Studie (Basis 1990–1993) [13] herangezogen. Das IQWiG bevorzugt die Studie von Wilke et al. 2012a [14] aufgrund aktuellerer Daten aus Deutschland. Diese Studie basiert auf deutschen Krankenkassendaten von 8,3 Mio. Patienten aus den Jahren 2007 und 2008 und macht Prävalenzangaben nach Altersgruppe und Geschlecht [14]. Darüber hinaus wurde vom IQWiG bei der Ermittlung des Anteils von valvulärem Vorhofflimmern die Vorgehensweise kritisiert, prozentuale Anteile von Mitralstenosen und rheumatisch bedingten Klappenfehlern zu addieren, da Mitralstenosen häufig rheumatischen Ursprungs sind und so eine mögliche Doppelzählung nicht auszuschließen sei.</p> <p>Die vom IQWiG herangezogene Studie von Wilke et al. 2012a [14] zur Ermittlung der Prävalenz von Vorhofflimmern in Deutschland ist am 06. Dezember 2012 online im Fachjournal Europace publiziert</p>	<p>Der G-BA legt die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.</p> <p>Bei Angaben im Beschluss zur Anzahl der Patienten (926.000 bis 1.093.000 Patienten) handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>worden. Das Publikationsdatum liegt somit nach der systematischen Literaturrecherche zur Ermittlung der Prävalenz von Vorhofflimmern in Deutschland, die im Rahmen der Dossiererstellung durchgeführt wurde (siehe Dossier, Modul 3 B und Modul 3 C). Das Dossier mit Stand vom 14. Dezember 2012 ist dem IQWiG am 18. Dezember 2012 vom G-BA übermittelt worden [1]. Ungeachtet dessen ist der Verwendung aktueller für Deutschland erhobener epidemiologischer Daten gerne zuzustimmen.</p> <p>Für die Neuberechnung der Prävalenz (GKV-Patienten mit Vorhofflimmern) wurden daher analog zur Vorgehensweise des IQWiG die Anzahl der GKV-Versicherten ab 15 Jahre [15] und die alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenzraten von Wilke et al. 2012a [14] herangezogen.</p> <p>Darüber hinaus konnte eine Literaturstelle identifiziert werden, in welcher der Anteil rheumatischer Ursachen bei Mitralklappenstenosen beschrieben ist [16]. Hierdurch konnte für die Neuberechnung der Zielpopulation eine Doppelzählung von rheumatisch bedingten Mitralklappenstenosen und rheumatisch bedingten Klappenfehlern für die Ermittlung des prozentualen Anteils valvulärer Ursache bei Vorhofflimmern vermieden werden.</p> <p>Alle übrigen prozentualen Anteile – c) Prophylaxebedarf, d) Kontraindikation gegen Apixaban, e) Eignung bzw. Nichteignung für eine VKA-Therapie – wurden unverändert wie im Dossier verwendet. Die Neuberechnung der Zielpopulation ist in Tabelle 8 zusammenge-</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	<p>fasst.</p> <p>Tabelle 8: Neuberechnung der Zielpopulation</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Population</th> <th>Anteil</th> <th>Anzahl</th> <th>Quellen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a) GKV-Patienten mit VHF</td> <td></td> <td>1 663 866</td> <td>Wilke 2012a [14] BMG 2011 [15]</td> </tr> <tr> <td>b) davon NVAF</td> <td>90,36%</td> <td>1 503 469</td> <td>Nabauer 2009 [17] Flesch 2011 [16]</td> </tr> <tr> <td>c) davon Prophylaxebedarf (CHADS₂ ≥ 1)</td> <td>80,75%</td> <td>1 214 051</td> <td>Kirchhof 2011 [18] Meinertz 2011 [19]</td> </tr> <tr> <td>d) davon keine Kontraindikation gegen Apixaban</td> <td>99,44%</td> <td>1 207 253</td> <td>Bonnemeier 2001 [20] Meinertz 2011 [19] Wilke 2012b [21]</td> </tr> <tr> <td>e) davon geeignet für eine VKA-Therapie</td> <td>76,7% – 90,5%</td> <td>925 963 – 1 092 564</td> <td>McBride 2007 [22] Nabauer 2009 [17] Meinertz 2011 [19]</td> </tr> <tr> <td>davon ungeeignet für eine VKA-Therapie</td> <td>9,5% – 23,3%</td> <td>114 689 – 281 290</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>BMG: Bundesministerium für Gesundheit; 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); GKV: Gesetzliche Kranken-</p>	Population	Anteil	Anzahl	Quellen	a) GKV-Patienten mit VHF		1 663 866	Wilke 2012a [14] BMG 2011 [15]	b) davon NVAF	90,36%	1 503 469	Nabauer 2009 [17] Flesch 2011 [16]	c) davon Prophylaxebedarf (CHADS ₂ ≥ 1)	80,75%	1 214 051	Kirchhof 2011 [18] Meinertz 2011 [19]	d) davon keine Kontraindikation gegen Apixaban	99,44%	1 207 253	Bonnemeier 2001 [20] Meinertz 2011 [19] Wilke 2012b [21]	e) davon geeignet für eine VKA-Therapie	76,7% – 90,5%	925 963 – 1 092 564	McBride 2007 [22] Nabauer 2009 [17] Meinertz 2011 [19]	davon ungeeignet für eine VKA-Therapie	9,5% – 23,3%	114 689 – 281 290		
Population	Anteil	Anzahl	Quellen																											
a) GKV-Patienten mit VHF		1 663 866	Wilke 2012a [14] BMG 2011 [15]																											
b) davon NVAF	90,36%	1 503 469	Nabauer 2009 [17] Flesch 2011 [16]																											
c) davon Prophylaxebedarf (CHADS ₂ ≥ 1)	80,75%	1 214 051	Kirchhof 2011 [18] Meinertz 2011 [19]																											
d) davon keine Kontraindikation gegen Apixaban	99,44%	1 207 253	Bonnemeier 2001 [20] Meinertz 2011 [19] Wilke 2012b [21]																											
e) davon geeignet für eine VKA-Therapie	76,7% – 90,5%	925 963 – 1 092 564	McBride 2007 [22] Nabauer 2009 [17] Meinertz 2011 [19]																											
davon ungeeignet für eine VKA-Therapie	9,5% – 23,3%	114 689 – 281 290																												

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="280 529 1146 619" style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> versicherung; NVAf: nicht-valvuläres Vorhofflimmern; VHF: Vorhofflimmern; VKA: Vitamin-K-Antagonist; TIA: transitorische ischämische Attacke </div> <p>Im Folgenden werden die Schritte a) bis e) aus Tabelle 8 kurz erläutert:</p> <p>a) Multipliziert man die Anzahl der GKV-Versicherten ab 15 Jahre [15] mit den alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenzraten aus der Publikation von Wilke et al. 2012a [14], resultieren 1 663 866 Personen mit Vorhofflimmern unter den GKV-Versicherten.</p> <p>b) Der Anteil von nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) in Höhe von 90,36 % ist die Komplementärmenge von 9,64 % valvulärem Vorhofflimmern (VAF). Diese 9,64 % VAF setzen sich zusammen aus 5,1 % Herzklappenersatz [17], 3,7 % rheumatisch bedingten Klappenfehlern [17] und 0,84 % nicht rheumatisch bedingter Mitralstenose (40 % nicht rheumatischer Ursache [16] von 2,1 % Mitralstenosen [17]).</p> <p>c) Prophylaxebedarf in Höhe von 80,75 % ist das gewichtete Mittel des Anteils von Patienten mit NVAf und CHADS₂-Score ≥ 1 aus zwei Registern in Deutschland, dem AFNET [17] und dem ATRIUM-Register [19].</p> <p>d) Keine Kontraindikation in Höhe von 99,44 % ist die Komplementärmenge der Summe von 0,25 % Dialyse (gewichtetes Mittel</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aus der MOVE-Studie [20] und dem ATRIUM-Register [19]) und 0,31 % Leberzirrhose [21], jeweils als Proxy für Nieren- bzw. Leberinsuffizienz.</p> <p>e) Die Spannbreite von 76,7 % – 90,5 % für den Anteil „geeignet für eine VKA-Therapie“ ist die Komplementärmenge zur Spannbreite von 9,5 % – 23,3 % für den Anteil „ungeeignet für eine VKA-Therapie“. Diese Spannbreite für den Anteil „ungeeignet“ ergibt sich aus dem gewichteten Mittel des Anteils von Patienten mit Kontraindikationen gegen VKA (9,5 %) bzw. dem gewichteten Mittel des Anteils von Patienten mit ASS zur Prophylaxe von Schlaganfällen und Thromboembolien (23,3 %) aus der MOCA-Studie [22], dem AFNET-Register [17] und dem ATRIUM-Register [19]).</p> <p>Die Neuberechnung der GKV-Zielpopulation (Tabelle 8) anhand aktueller Prävalenzdaten [14] und unter Vermeidung einer Doppelzählung von rheumatisch bedingten Mitralstenosen und rheumatisch bedingten Klappenfehlern [16] führt zu 1 207 253 Patienten (davon jeweils 925 963 bis 1 092 654 und 114 689 bis 281 290 für die VKA- und ASS-Population).</p> <p><i>Neuberechnung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</i></p> <p>In der Nutzenbewertung hatte das IQWiG Subgruppen mit unterschiedlichen Ausmaßen des Zusatznutzens innerhalb der VKA-</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Population identifiziert und daher die VKA-Population in Patienten mit Alter < 65 Jahre ohne Zusatznutzen sowie mit Alter ≥ 65 Jahre mit Zusatznutzen unterteilt.</p> <p>Eine Subgruppenbildung bezüglich des Alters der Patienten ist jedoch nicht gerechtfertigt. Auch für Patienten < 65 Jahre liegt ein Zusatznutzen von Apixaban gegenüber Warfarin vor (siehe Ausführungen zu Anmerkung II) VKA-Population (ARISTOTLE) – Alter < 65 Jahre).</p> <p>Somit entspricht die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen der GKV-Zielpopulation von 925 963 bis 1 092 654 Patienten in der VKA-Population und 114 689 bis 281 290 Patienten in der ASS-Population.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p><i>Größe der Zielpopulation</i></p> <p>Die GKV-Population liegt bei 1 207 253 Patienten (davon jeweils 925 963 bis 1 092 654 und 114 689 bis 281 290 für die VKA- und ASS-Population).</p> <p><i>Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</i></p> <p>Tabelle 9: Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</p>	

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

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="282 536 734 624">Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</th> <th data-bbox="745 536 1160 624">Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="282 632 734 663">Apixaban (VKA-Population)</td> <td data-bbox="745 632 1160 663">925 963 bis 1 092 654</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 671 734 703">Apixaban (ASS-Population)</td> <td data-bbox="745 671 1160 703">114 689 bis 281 290</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="282 711 1160 743">ASS: Acetylsalicylsäure; VKA: Vitamin-K-Antagonist</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Apixaban (VKA-Population)	925 963 bis 1 092 654	Apixaban (ASS-Population)	114 689 bis 281 290	ASS: Acetylsalicylsäure; VKA: Vitamin-K-Antagonist		
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen									
Apixaban (VKA-Population)	925 963 bis 1 092 654									
Apixaban (ASS-Population)	114 689 bis 281 290									
ASS: Acetylsalicylsäure; VKA: Vitamin-K-Antagonist										
Seite 100, Zeile 22 bis Seite 101, Zeile 12 und Seite 105, Tabelle 40	<p>Anmerkung:</p> <p>VI) Kosten, Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, Jahrestherapiekosten und Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>IQWiG-Dossierbewertung</p> <p>In der Dossierbewertung [1] hat das IQWiG die Feststellungen zu Kosten, Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, Jahrestherapiekosten und Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung an mehreren Stellen u. a. wie folgt ausgeführt und begründet:</p> <p>Seite 100, Zeile 22 bis Seite 101, Zeile 12: „3.2.3 Kosten</p>									

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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.</i></p> <p>3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen</p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p>3.2.5 Jahrestherapiekosten</p> <p><i>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.</i></p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<p><i>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.</i></p> <p><i>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).“</i></p> <p>Seite 105, Tabelle 40:</p> <p><i>„Tabelle 40: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient</i></p> <table border="1" data-bbox="280 1040 1149 1353"> <thead> <tr> <th data-bbox="280 1040 450 1353">Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</th> <th data-bbox="450 1040 640 1353">Bezeichnung der Patientenpopulation</th> <th data-bbox="640 1040 792 1353">Jahrestherapiekosten pro Patient in €^a</th> <th data-bbox="792 1040 960 1353">Jahrestherapiekosten pro Patient in €^b</th> <th data-bbox="960 1040 1149 1353">Kommentar des Instituts</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in €^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in €^b	Kommentar des Instituts						
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in €^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in €^b	Kommentar des Instituts								

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Apixaban	VKA- Population	1279,51	Im 1. Jahr: 1320,83 (Tagesdo- sis 5 mg); 1278,25 (Tagesdo- sis 10 mg). In Folge- jahren re- duzieren sich die Kosten jeweils um 0,75.	Die Kosten- berechnung des Instituts basiert auf der Lauer- Taxe mit dem Stand 15.11.2012, da der pU zu diesem Zeit- punkt die Kosten re- cherchiert hat. Es wird jeweils die wirtschaft- lichste Pa- ckung zu- grunde ge- legt.	
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 (Tagesdo- sis 5 mg); 1278,25 (Tagesdo- sis 10 mg). In Folge- jahren re-			

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
				<p><i>duzieren sich die Kosten jeweils um 0,75.</i></p>	
	Acetylsalicylsäure	11,22	8,65 bis 19,35		
	<p><i>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“</i></p> <p><u>Position von BMS/Pfizer</u></p> <p>BMS/Pfizer schließen sich den Berechnungen des IQWiG zu Kosten, Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, Jahrestherapiekosten und Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung auf Basis der Preise und gesetzlichen Bestimmungen mit Stand vom 15.11.2012 an.</p> <p>BMS/Pfizer stimmen dem IQWiG hinsichtlich der Feststellung „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.“ nicht zu.</p>				<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2013). In der Fachinformation wird keine maximale Therapiedauer angegeben. Als Behandlungsdauer wird rechnerisch ein Jahr angenommen. Laut Fachinformation von Apixaban sowie der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt eine kontinuierlich tägliche Einnahme.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Begründung</u></p> <p>In § 130 SGB V wird in Abs. 1 ausgeführt:</p> <p><i>„(1) Die Krankenkassen erhalten von den Apotheken für verschreibungspflichtige Fertigarzneimittel einen Abschlag von 2,05 Euro je Arzneimittel, für sonstige Arzneimittel einen Abschlag in Höhe von 5 vom Hundert auf den für den Versicherten maßgeblichen Arzneimittelabgabepreis. Der Abschlag nach Satz 1 erster Halbsatz ist erstmalig mit Wirkung für das Kalenderjahr 2013 von den Vertragspartnern in der Vereinbarung nach § 129 Abs. 2 so anzupassen, dass die Summe der Vergütungen der Apotheken für die Abgabe verschreibungspflichtiger Arzneimittel leistungsgerecht ist unter Berücksichtigung von Art und Umfang der Leistungen und der Kosten der Apotheken bei wirtschaftlicher Betriebsführung. Dabei sind</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>1. Veränderungen der Leistungen der Apotheken auf Grundlage einer standardisierten Beschreibung der Leistungen im Jahre 2011 zu ermitteln;</i> <i>2. Einnahmen und Kosten der Apotheken durch tatsächliche Betriebsergebnisse repräsentativ ausgewählter Apotheken zu berücksichtigen.“</i> <p>Für das Kalenderjahr 2013 gibt es jedoch noch keinen Vertrag zwischen den Vertragspartnern gemäß § 129 Abs. 2 SGB V (Deut-</p>	<p>Kosten der Arzneimittel:</p> <p>Berechnungsgrundlage: Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2013)</p> <p>Soweit die Arzneimittel festbetrags geregelt sind, wird auf den Festbetrag als Berechnungsgrundlage abgestellt.</p> <p>Es wird ein Rabatt der Apotheke gemäß § 130 SGB V von 2,05 EUR zugrunde gelegt.</p> <p>Verbrauch:</p> <p>Im Beschluss werden die Minimal-/Maximaldosierungen laut Fachinformation abgebildet.</p> <p>Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:</p> <p>Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechende der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.</p>

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

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
	<p>scher Apothekerverband und Spitzenverband Bund der Krankenkassen). Vielmehr findet am 18.04.2013 eine erste Verhandlungsrunde vor der zuständigen Schiedsstelle statt. Daher gibt es derzeit noch keinen vertraglich festgelegten „neuen“ Apothekenabschlag in Höhe von 1,75 €</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p><i>Pflichtrabatt der Apotheke</i></p> <p>Ermittlung der Therapiekosten unter Anwendung des bislang gültigen Pflichtrabatts der Apotheke gemäß § 130 SGB V in Höhe von 2,05 €</p> <p><i>Jahrestherapiekosten für die GKV pro Patient</i></p> <p>Keine Änderung, sondern Beibehaltung der Jahrestherapiekosten für die GKV für Apixaban und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient, wie sie vom IQWiG mit Stand vom 15.11.2012 und auf Basis des Pflichtrabatts der Apotheke von 2,05 € ermittelt wurden. Diese Kosten sind in Tabelle 10 aufgeführt.</p> <p>Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV pro Patient [1]</p> <table border="1" data-bbox="277 1289 1151 1385"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 1289 533 1385">Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes</th> <th data-bbox="533 1289 788 1385">Bezeichnung der Patientenpopulation</th> <th data-bbox="788 1289 1151 1385">Jahrestherapiekosten pro Patient in €^a</th> </tr> </thead> </table>	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	<p>Für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonisten) ist es notwendig, dass eine regelmäßige Bestimmung der Thromboplastinzeit (TPZ) mindestens alle 3-4 Wochen durchgeführt wird. In der Praxis wird der TPZ als INR-Wert überwiegend aus dem Plasma bestimmt. Daher wurde für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten die GOP 32113 herangezogen. Die venöse Blutentnahme ist prinzipiell Bestandteil der ambulanten Komplexpauschale.</p> <p>Gemäß Fachinformation erfolgt die INR-Messung bei stabil eingestellten Patienten alle 3 - 4 Wochen. Die Berechnung der Kosten wird daher als Spanne angegeben.</p> <p>Die Rechenoperationen wurden mit gerundeten Zahlen hinsichtlich der Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr durchgeführt.</p>
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a			

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Arzneimittel, ZVT)			
	Apixaban	VKA-Population	Im 1. Jahr: 1320,83 (Tagesdosis 5 mg); 1278,25 (Tagesdosis 10 mg). In Folgejahren reduzieren sich die Kosten jeweils um 0,75.	
	Phenprocoumon		35,23 bis 92,49 ^b	
	Warfarin		36,07 bis 123,28 ^b	
	Apixaban	ASS-Population	Im 1. Jahr: 1320,83 (Tagesdosis 5 mg); 1278,25 (Tagesdosis 10 mg). In Folgejahren reduzieren sich die Kosten jeweils um 0,75.	
	Acetylsalicylsäure		8,65 bis 19,35	
	<p>a: IQWiG (Dossierbewertung, Seite 105, Tabelle 40) mit Stand vom 15.11.2012 [1] b: Die Kosten für Heparin im ersten Therapiejahr sind nicht enthalten [1]. ASS: Acetylsalicylsäure; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; VKA: Vitamin-K-Antagonist; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Literaturverzeichnis

1. IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 157. Apixaban (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A12-20. Version 1.0. Köln: IQWiG; 27.03.2013.
2. IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 4.0 vom 23.09.2011. Köln: IQWiG, 2011.
3. EMA – European Medicines Agency. Points to consider on Application with 1. Meta-Analyses; 2. One Pivotal Study. London: EMA, 31 May, 2001.
4. FDA – Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Statistical Review and Evaluation. Clinical Studies. NDA #/Serial #: 202-155. Drug Name: Apixaban. Indication: Stroke or Systemic Embolism in Atrial Fibrillation. Bethesda, MD, USA: FDA, 2012: Page 17, Figure 6.
5. G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil. Vom 5. Juli 2012. Berlin: G-BA, 2012.
6. EMA – European Medicines Agency. Assessment report Eliquis (apixaban). Procedure No.: EMEA/H/C/002148/X/04/G. Variation assessment report as adopted by the CHMP with all information of a commercially confidential nature deleted. London: EMA, 20 September 2012.
7. DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Sekundärprophylaxe des ischämischen Insults. In: Diener HC, Weimar C (Hrsg.). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Entwicklungsstufe: S3. Stand: September 2012. AWMF-Registernummer: 030/133. Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Stuttgart: Thieme Verlag, 2012.
8. BMG – Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V) vom 9. August 2004. Bonn: BMG, 2004.
9. IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 96. Ticagrelor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag A11-02. Version 1.0. Köln: IQWiG, 29.09.2011: 86-92
10. EMA – 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. London: EMA, 09 July 2012.
11. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Fachinformation. ELIQUIS® 2,5 mg Filmtabletten. Middlesex/UK: Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG; Februar 2013
12. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Fachinformation. ELIQUIS® 5 mg Filmtabletten. Middlesex/UK: Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG; Februar 2013
13. 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): 949-53.
14. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. Europace Advance Access published December 6, 2012. doi:10.1093/europace/eus333

15. BMG – Bundesministerium für Gesundheit. Versichertenstatistik KM6. Bonn: BMG, 2011.
16. Flesch M. Erworbene Herzklappenfehler. In: Erdmann E (Hrsg.). Klinische Kardiologie. Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße. 8., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2011: 425-52.
17. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;11(4): 423-34.
18. Kirchhof P, Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Lewalter T, Goette A, et al. Impact of the type of centre on management of AF patients: surprising evidence for differences in antithrombotic therapy decisions. *Thromb Haemost* 2011;105(6): 1010-23.
19. Meinertz T, Kirch W, Rosin L, Pittrow D, Willich SN, Kirchhof P. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: baseline results of the ATRIUM registry. *Clin Res Cardiol* 2011; 100(10): 897-905.
20. Bonnemeier H, Bosch RF, Kohlhaussen A, Rosin L, Willich SN, Pittrow D, et al. Presentation of atrial fibrillation and its management by cardiologists in the ambulatory and hospital setting: MOVE cross-sectional study. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(5): 995-1003.
21. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, et al. Oral anticoagulation use by patients with atrial fibrillation in Germany. Adherence to guidelines, causes of anticoagulation under-use and its clinical outcomes, based on claims-data of 183,448 patients. *Thromb Haemost* 2012; 107(6): 1053-65.
22. McBride D, Brüggengjürgen B, Roll S, Willich SN. Anticoagulation treatment for the reduction of stroke in atrial fibrillation: a cohort study to examine the gap between guidelines and routine medical practice. *J Thromb Thrombolysis* 2007; 24(1): 65-72.

Anhang

[_Anhang_Kennzeichnung_B-und-G.pdf](#)

[_Anhang_Sonderauswertung_ARISTOTLE_UE bereinigt Gesamtpopulation.pdf](#)

[_Anhang_Sonderauswertung_ARISTOTLE_UE bereinigt nach Altersgruppen.pdf](#)

[Anhang_Dokumentation_Sonderauswertung_ARISTOTLE_SUE bereinigt nach 2 Altersgruppen.pdf](#)

[Anhang_Dokumentation_Sonderauswertung_ARISTOTLE_SUE bereinigt nach 3 Altersgruppen.pdf](#)

[Anhang_Dokumentation_Sonderauswertung_ARISTOTLE_Therapieabbruch UE-SUE bereinigt nach 2 Altersgruppen.pdf](#)

[Anhang_Dokumentation_Sonderauswertung_ARISTOTLE_Therapieabbruch UE-SUE bereinigt nach 3 Altersgruppen.pdf](#)

[Anhang_Dokumentation_Sonderauswertung_ARISTOTLE_UE bereinigt nach 2 Altersgruppen.pdf](#)

[Anhang_Dokumentation_Sonderauswertung_ARISTOTLE_UE bereinigt nach 3 Altersgruppen.pdf](#)

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	23.04.2013
Stellungnahme zu	Apixaban/Eliquis® (neues Anwendungsgebiet), Nr. 157, A12-20, Version 1.0, 27.03.2013
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer, www.akdae.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, Seiten 14, 50–57, 92–94	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p><i>Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und mindestens einem Risikofaktor, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) geeignet sind (VKA-Population)</i></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten wurden vom G-BA Phenprocoumon oder Warfarin (VKA) vorgegeben.</p> <p>In Deutschland wird Phenprocoumon fast 100-fach häufiger verordnet als Warfarin (1). Diese Cumarine unterscheiden sich in der Pharmakokinetik. Die Plasma-Halbwertszeit (HWZ) von Warfarin liegt bei 35–45 Stunden (2) und die Eliminationshalbwertszeit von Phenprocoumon bei ca. 6,5 Tagen, d. h. 156 Stunden (3). In der IQWiG-Dossierbewertung auf Seite 93 finden sich hierzu falsche Angaben (30 Stunden Warfarin vs. 16 Stunden Phenprocoumon) – wahrscheinlich Zitierfehler aus Quelle [20] der Dossierbewertung (dort im Original 30 Stunden vs. 216 Stunden).</p> <p>Es ist plausibel, dass wegen der längeren HWZ eine stabilere INR-Einstellung unter Phenprocoumon gelingt; in einer dänischen vergleichenden Beobachtungsstudie war die TTR (Time in the Therapeutic Range) unter Phenprocoumon in der Tat höher als unter Warfarin und zeigte geringere Schwankungen. Die TTR-Werte lagen jedoch unter beiden Arzneimitteln bereits in einem hohen Bereich und die Unterschiede waren mäßig ausgeprägt (74 % vs. 70,2 %) (4). Ähnliche Daten liegen aus Brasilien vor; hier waren unter Warfarin die INR-Werte häufiger sub-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>therapeutisch, Blutungen und andere UAW dennoch häufiger (5). Auch Unterschiede in der Metabolisierung (CYP2C9) könnten für Phenprocoumon sprechen (6).</p> <p>Fazit: Grundsätzlich stimmt die AkdÄ der festgelegten Vergleichstherapie zu und hält die Übertragung der mit Warfarin erhobenen Daten trotz der pharmakokinetischen Unterschiede für vertretbar. Da keine randomisierten Vergleiche mit patientenrelevanten Endpunkten zwischen beiden Cumarinen vorliegen, bleibt jedoch eine Restunsicherheit, ob beide als ZVT als gleichwertig zu betrachten sind.</p> <p><u>Patienten mit NVAf und mindestens einem Risikofaktor, die für eine Therapie mit VKA nicht geeignet sind (ASS-Population)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ASS vorgegeben.</p> <p>Die Zulassung für Eliquis® (7) schließt diese Patientengruppe zwar mit ein, benennt sie allerdings nicht konkret, wahrscheinlich weil von der EMA eine explizite Zulassung für dieses Kollektiv abgelehnt wurde. Dies wurde vom CHMP im EPAR damit begründet, dass die Definition des Kriteriums „ungeeignet für eine VKA-Therapie“ zu subjektiv und von der Wahrnehmung der Prüfärzte und Patienten abhängig war ((8), S. 78, 82); (siehe unter „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“).</p> <p>Eine Operationalisierung für das Kriterium „ungeeignet für VKA“ hat der G-BA nicht vorgegeben. Schon wegen der unklaren Definition dieses</p>	<p>In dem von der EMA erteilten Anwendungsgebiet von Apixaban ist die vom pharmazeutischen Unternehmer in einer Beratungsanforderung übermittelte Passage „inklusive Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind“ nicht enthalten. Die EMA führt demgegenüber aus, dass die vorgelegten Daten den Einschluss der Patientengruppe „Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind“ nicht stützen.</p> <p>European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012 [S.51; 81].</p> <p>Eine Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe „Patienten, die ungeeignet für eine Therapie</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kriteriums ist die Population in sich heterogen; sie umfasst in jedem Fall Patienten mit beispielsweise</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zwei oder mehr Risikofaktoren oder mit Insult/TIA in der Anamnese (CHADS₂-Score ≥ 2). Für diese Patienten wird, falls VKA nicht gegeben werden können, <u>in aktuellen Leitlinien vorrangig ASS + Clopidogrel empfohlen</u>, z. B. in den Leitlinien der europäischen ESC 2012 (Class IIa, LoE B) (9), der US-amerikanischen ACCP 2012 (Grade 1B) (10) und AHA/ASA 2012 (Class IIa, LoE B) (11). 2. nur ein Risikofaktor wie Alter ≥ 75 Jahre, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II) (CHADS₂-Score = 1). Für diese Patienten wird <u>in einigen Leitlinien ebenfalls vorrangig ASS + Clopidogrel empfohlen</u>, z. B. in ESC 2012 (Class IIa, LoE B) (9) und ACCP 2012 (Grade 2B) (10). <p>Clopidogrel ist in Deutschland zusammen mit ASS bei „... erwachsenen Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen wenigstens ein Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse vorliegt, die keine VKA-Therapie erhalten können und die ein geringes Blutungsrisiko aufweisen ...“ (12) zugelassen und damit zumindest für eine Untergruppe der unter 1. und 2. genannten Patienten.</p> <p>Grundlage für diese Indikation von Clopidogrel ist die ACTIVE-C-Studie (13), die ASS + Clopidogrel gegen ASS allein bei Patienten mit NVA</p>	<p>mit Vitamin-K-Antagonisten sind“ erfolgt deshalb nicht.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und mindestens einem Risikofaktor für Schlaganfälle (geforderte Risikofaktoren nahezu identisch mit denen in AVERROES(14)) verglichen und eine geringere Insultrate unter der Kombination fand (2,4 % vs. 3,3 % pro Jahr; $p < 0,001$), allerdings bei einer höheren Rate schwerer Blutungen (2,0 % vs. 1,3 % pro Jahr; $p < 0,001$). Die Basischarakteristika der Patienten in ACTIVE-C und AVERROS stimmen weitgehend überein (z. B. mittlerer CHADS₂-Score = 2).</p> <p>Im klinischen Alltag erscheint der Anteil der Patienten, die in der aufgeführten Indikation mit Aggregationshemmern (Monotherapie oder duale Therapie) behandelt werden, in den letzten Jahren rückläufig – möglicherweise auch wegen der Verfügbarkeit von Rivaroxaban und Dabigatran. Beide sind in der Indikation NVAf allerdings bisher nicht mit ASS oder ASS plus Clopidogrel bei solchen Patienten verglichen worden, für die eine VKA-Therapie adäquat wäre, aber nicht gegeben werden kann.</p> <p>Fazit: Die Wahl von ASS allein (versus einer dualen Therapie mit ASS plus Clopidogrel) als ZVT erscheint – zumindest in der Patientengruppe mit einem CHADS₂ - Score ≥ 2 und geringem Blutungsrisiko – nicht ausreichend begründet.</p> <p>Eine getrennte Betrachtung und Bestimmung der ZVT für die Patientengruppe mit CHADS₂ - Score ≥ 2 und einem CHADS₂ - Score = 1 wäre notwendig gewesen.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, Seiten 50–67	<p><u>VKA-Population</u></p> <p>Den <u>Ausführungen zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> in der Dossierbewertung des IQWiG von Apixaban gegenüber Warfarin kann grundsätzlich gefolgt werden.</p> <p>Begründet durch die signifikanten Ergebnisse zur Gesamtmortalität, zu Schlaganfällen insgesamt und zum Kombinationsendpunkt aus Mortalität, Schlaganfällen, systemischen Embolien und schweren Blutungen ergibt sich ein Zusatznutzen, der aber nur für Patienten ab 65 Jahre nachweisbar ist. Dagegen zeigt sich bei Patienten unter 65 Jahre für diese Endpunkte numerisch sogar eine gegenläufige Tendenz. Die geringere Rate schwerer Blutungen unter Apixaban auch bei Patienten unter 65 Jahre (Interaktionstest negativ; somit Ergebnisse wie in der Gesamtgruppe) wird offenbar durch die höhere Rate an Todesfällen und Schlaganfällen aufgewogen.</p> <p>Wegen der länderspezifisch heterogenen Therapieeffekte bleibt die Übertragbarkeit der Ergebnissen der ARISTOTLE-Studie (15) auf Deutschland unklar. Daher wurden vom IQWiG trotz ihrer ausreichenden Größe und methodischen Güte aus der Studie keine Belege sondern nur Hinweise abgeleitet. Dies ist gut begründet und geht konform mit dem Methodenpapier 4.0 des IQWiG (16) und Anforderungen der EMA (17) an Einzelstudien, aus denen Belege für einen Nutzen bzw. eine Wirksamkeit abgeleitet werden sollen.</p>	<p>Die Aussagesicherheit (<u>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u>) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial der ARISTOTLE-Studie war sowohl auf Studienebene als auch für alle betrachteten Endpunkte, zu denen Daten aus der Studie vorlagen, niedrig.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Studie weisen jedoch auf eine große Heterogenität der eingeschlossenen Länder (auch innerhalb Europas) bzw. Zentren bezüglich der Güte der Einstellung der für die Behandlung im VKA-Arm notwendigen Gerinnungszeit (INR-Zielbereich 2,0 bis 3,0) der VKA-Behandlung hin. Die medianen TTR-Werte (Time in Therapeutic Range [TTR]) der einzelnen Länder in der ARISTOTLE-Studie lagen zwischen 46 % und 80 %.</p> <p>[Wallentin L: Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warafin at Different Levels of INR Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Circulation 2013;127:2166-2176]</p> <p>Die Güte der Einstellung der INR hat einen großen Einfluss auf die Ereignisraten sowohl für Blutungs- als</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>Den Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens in der Dossierbewertung durch das IQWiG kann nicht in allen Punkten gefolgt werden, obgleich das Ausmaß des Zusatznutzens hier lediglich als „beträchtlich“ und nicht – wie vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) – sogar als „erheblich“ eingeordnet wird.</p> <p>Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt in der Dossierbewertung stringent nach dem vom IQWiG entwickelten Operationalisierungsschema (18) Das Ausmaß des Zusatznutzens wird anhand der relativen Effekte auf die einzelnen Zielgrößenkategorien festgelegt. Dies führt u. a. dazu, dass bei Patienten ≥ 65 Jahren die Reduktion der Mortalität unter Apixaban gegenüber Warfarin von 8,4 % auf 7,2 % (über die Gesamtlaufzeit der ARISTOTLE-Studie) als „geringer Zusatznutzen“ kategorisiert wird, dagegen die Reduktion der Schlaganfälle von 3,3 % auf 2,4 % als „beträchtlich“. Diese Kategorisierungen des Ausmaßes des Zusatznutzens erscheinen zumindest im Vergleich nicht nachvollziehbar.</p> <p>Wenn die klinisch wesentlichen Effekte von Apixaban gegenüber Warfarin absolut und pro Jahr betrachtet werden, bleiben Risikoreduktionen der (19)</p> <table border="1" data-bbox="371 1185 1323 1337"> <tr> <td>Mortalität</td> <td>um 0,42 % (≥ 65 Jahre ca. 0,5 %)</td> </tr> <tr> <td>Schlaganfälle insgesamt</td> <td>um 0,32 % (≥ 65 Jahre ca. 0,4 %)</td> </tr> <tr> <td>darunter hämorrhagische</td> <td>um 0,23 %</td> </tr> </table>	Mortalität	um 0,42 % (≥ 65 Jahre ca. 0,5 %)	Schlaganfälle insgesamt	um 0,32 % (≥ 65 Jahre ca. 0,4 %)	darunter hämorrhagische	um 0,23 %	<p>auch thrombotische Ereignisse. Daher hat die INR-Einstellung des Kontrollarms ein hohes Potenzial für eine Effektmodifikation gegenüber Apixaban. Da die TTR nicht als patientenindividueller Wert berichtet wurde, sondern als zentrenspezifischer Wert, war eine genauere Untersuchung des Einflusses des Patientenmerkmals INR-Einstellung nicht möglich.</p> <p>Damit bleibt aufgrund der länder- bzw. zentrumsspezifischen Unterschiede unklar, inwieweit die Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie die Versorgungssituation einer Therapie mit Apixaban bzw. Vitamin-K-Antagonisten (VKA) in Deutschland adäquat abbilden.</p> <p>Eine weitere mögliche Unsicherheit im Hinblick auf eine generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse liegt bezüglich einer Effektmodifikation hinsichtlich des Alters vor. Die EMA wertet diese Heterogenität als Zufallsbefund. Der G-BA folgt insoweit der Auffassung der EMA, als dass er eine separate Bewertung einzelner Alterskohorten als nicht geeignet ansieht, eine mögliche Unsicherheit der Studienergebnisse hinsichtlich eines Alterseinflusses kann jedoch nicht abschließend ausgeräumt werden.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung verbleiben Unsicherheiten</p>
Mortalität	um 0,42 % (≥ 65 Jahre ca. 0,5 %)							
Schlaganfälle insgesamt	um 0,32 % (≥ 65 Jahre ca. 0,4 %)							
darunter hämorrhagische	um 0,23 %							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1" data-bbox="371 531 1323 711"> <tr> <td>schweren + relevanten Blutungen</td> <td>um 1,94 %</td> </tr> <tr> <td>darunter schwere</td> <td>um 0,96 %</td> </tr> <tr> <td>darunter intrakranielle (inkl. hämorrhagischer Schlaganfälle)</td> <td>um 0,47 %</td> </tr> </table> <p>Hieraus einen mehr als „geringen“ Zusatznutzen (nämlich „beträchtlich“) abzuleiten, scheint nicht nachvollziehbar. Zum Vergleich: In der Bewertung zu Ticagrelor (18) gründete die Bewertung „beträchtlicher“ Zusatznutzen für die Gruppe der IA/NSTEMI-Patienten auf absoluten Risikoreduktionen pro Jahr der</p> <table border="1" data-bbox="371 948 1323 1054"> <tr> <td>Mortalität</td> <td>um 1,5 %</td> </tr> <tr> <td>darunter kardiovaskuläre Mortalität</td> <td>um 1,3 %</td> </tr> <tr> <td>Infarktrate</td> <td>um 1,1 %</td> </tr> </table> <p>Fazit: Von der AkdÄ wird – anders als vom IQWiG – in der VKA-Population mit Alter ≥ 65 Jahre ein Hinweis für einen Zusatznutzen von Apixaban gegenüber Warfarin mit einem lediglich geringen Ausmaß gesehen.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich den Aussagen des IQWiG zum fehlenden Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban gegenüber Warfarin in der VKA-Population mit Alter < 65 Jahre an.</p> <p><u>ASS-Population</u></p>	schweren + relevanten Blutungen	um 1,94 %	darunter schwere	um 0,96 %	darunter intrakranielle (inkl. hämorrhagischer Schlaganfälle)	um 0,47 %	Mortalität	um 1,5 %	darunter kardiovaskuläre Mortalität	um 1,3 %	Infarktrate	um 1,1 %	<p>in der Aussagekraft der Studie, trotz ihrer methodischen Güte und Größe. Entsprechend dieser Unsicherheiten liegen die notwendigen Voraussetzungen für eine Heraufstufung der Aussagesicherheit einer einzelnen Studie von einem Hinweis auf einen Beleg zum Nachweis eines Zusatznutzens nicht vor.</p> <p><u>Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vitamin-K-Antagonisten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens.</p> <p>Apixaban zeigt eine gering ausgeprägte Verbesserung der Gesamtmortalität gegenüber Warfarin (HR 0,89 [95 %-KI 0,80; 1,00]; ARR 0,8 %) sowie eine ebenfalls gering ausgeprägte Verringerung von hämorrhagischen Schlaganfällen (40 (0,4 %) vs. 78 (0,9 %), Patienten mit Ereignis; HR 0,51 [0,35; 0,75]; ARR 0,5 %). Hinsichtlich der Verringerung von systemischen Embolien und ischämischen Schlaganfällen liegt kein signifi-</p>
schweren + relevanten Blutungen	um 1,94 %													
darunter schwere	um 0,96 %													
darunter intrakranielle (inkl. hämorrhagischer Schlaganfälle)	um 0,47 %													
Mortalität	um 1,5 %													
darunter kardiovaskuläre Mortalität	um 1,3 %													
Infarktrate	um 1,1 %													

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Den <u>Ausführungen zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> von Apixaban gegenüber ASS in der Dossierbewertung durch das IQWiG kann grundsätzlich gefolgt werden.</p> <p>Probleme bereitet allerdings die Frage, auf welches Patientenkollektiv die Aussagen zum Zusatznutzen von Apixaban gegenüber ASS angewendet werden kann.</p> <p>Begründet durch die signifikanten Ergebnisse zur Gesamtrate an Schlaganfällen, zu systemischen Embolien und zum Kombinationsendpunkt aus Mortalität, Schlaganfällen, systemischen Embolien und schweren Blutungen ergibt sich ein Zusatznutzen von Apixaban für die Gesamtpopulation, obwohl schwere extrakranielle Blutungen unter Apixaban häufiger sind.</p> <p>Im Unterschied zu den Darstellungen des pU, der „Belege für einen erheblichen Zusatznutzen“ sieht, werden in der Dossierbewertung lediglich „Hinweise für einen beträchtlichen Zusatznutzen“ gesehen. Dass nur „Hinweise“ aus der AVERROS-Studie (14) abgeleitet werden, wird damit begründet, dass nachweisbare Effektmodifikationen durch die eingesetzte ASS-Dosis (erlaubt zwischen 81 und 324 mg täglich) hinsichtlich Mortalität, schwerer Blutungen und des o. g. Kombinationsendpunkts die Übertragbarkeit der Ergebnisse mindern.</p> <p>Es gilt zu ergänzen, dass die Übertragbarkeit der AVERROS-Ergebnisse auch dadurch reduziert wird, dass in der Studie keine ausreichend scharfe Definition der Patientenpopulation erfolgt, die „für eine VKA-Therapie</p>	<p>kanter Unterschied vor. Größere Blutungen (intrakraniell und extrakraniell) (3,6 % vs. 5,1 %; ARR 1,5 %; HR 0,69 [0,60; 0,80]) und auch größere Blutungen anderer Lokalisation (extrakraniell, inkl. gastrointestinal) [HR 0,79 [0,68; 0,93] (3,0 % vs. 3,8 %; ARR 0,8 %) sowie klinisch relevante nicht größere Blutungen (3,5 % vs. 4,9 %; ARR 1,4 %; HR 0,70 [0,60; 0,80]) traten unter Apixaban signifikant seltener auf als unter Warfarin.</p> <p>Das Ausmaß der in der Gesamtstudie erhobenen Effekte ist aufgrund des Einflusses der TTR auf die Effektgrößen kritisch zu hinterfragen, insbesondere hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Bei Patienten mit gut eingestellten INR-Werten sind die positiven Effekte von Apixaban im Vergleich mit Warfarin in der ARISTOTLE-Studie zum Teil nicht mehr vorhanden, zum Teil in ihrer Effektgröße deutlich niedriger. Damit ist davon auszugehen, dass die bereits in der Gesamtstudie gering ausgeprägte Größenordnung der Endpunkte im deutschen Versorgungskontext ein gegenüber der Studie noch deutlich verringertes Ausmaß hat. Der Median der Güte der INR-Einstellung lag für Deutschland in der Studie deutlich über dem Median der Gesamtstudienpopulation.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ungeeignet“ ist (siehe auch „zweckmäßige Vergleichstherapie“). Die Forderungen der EMA (17) an Einzelstudien, aus denen Belege für einen Nutzen bzw. eine Wirksamkeit abgeleitet werden sollen, sind auch aus diesem Grund nicht erfüllt.</p> <p>Ungeeignet könnten VKA bei Patienten sein mit z. B. spezifischen Kontraindikationen für VKA; potenziellen Interaktionen der notwendigen begleitenden Arzneimittel mit VKA; Abbruch einer VKA-Therapie wegen spezifischer Störwirkungen wie Blutungen, Allergien, Leberfunktionsstörungen o. ä. In der Dossierbewertung des IQWiG wird nur das Subgruppenmerkmal „nachgewiesen ungeeignet für VKA-Therapie vs. vermutet ungeeignet für VKA-Therapie“ als Effektmodifikator betrachtet. Als Kriterium für „nachgewiesen ungeeignet“ wird dabei herangezogen, dass eine früher oder aktuell durchgeführte VKA-Therapie von Prüfärzten und/oder Patienten als ungeeignet bewertet worden sein musste. Für die Bewertung „nachgewiesen“ wurden jedoch auch keine konkreten Kriterien vorgegeben. Hier erscheinen die Einflüsse der subjektiven Haltungen und Wertungen durch die Prüfärzte und/oder Patienten unzureichend kontrolliert.</p> <p>Der Aussage zum <u>Ausmaß des Zusatznutzens</u> in der Dossierbewertung des IQWiG kann grundsätzlich gefolgt werden.</p> <p>Bei der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollten jedoch nicht nur relative Effekte – wie nach dem Operationalisierungsschema des IQWiG (18) vorgesehen – betrachtet werden, sondern auch absolute.</p>	<p>Auch die EMA geht in ihrem Bewertungsbericht davon aus, dass in Zentren mit guter Einstellung der VKA-Therapie die Effekte geringer ausgeprägt sind bzw. ganz verloren gehen, gegenüber den beobachteten Effekten in der Gesamtstudienpopulation.</p> <p><u>Zusammengenommen</u></p> <p>weist Apixaban in der Gesamtstudie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie statistische Vorteile bei der Beeinflussung von Krankheitsereignissen auf, die – für sich genommen – aufgrund der Schwere der durch sie verursachten Gesundheitsstörung als schwerwiegende Symptome (Schlaganfall) und schwerwiegende Nebenwirkungen (Blutungen) i.S.v. § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV bewertet werden können. Dies gilt im Ausgangspunkt auch für die Beeinflussung der Gesamtmortalität unter dem Gesichtspunkt der Verlängerung der Lebensdauer. Diese statistischen Vorteile gehen bei guter Einstellung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie allerdings verloren. Die in der Gesamtstudie geringen absoluten Risikoreduktionen für die Gesamtmortalität und für die Verringerung schwerwiegender Symptome sowie schwerwiegender</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<p>Als klinisch wesentliche Effekte von Apixaban gegenüber ASS ergäben sich dabei als absolute Risikoreduktionen pro Jahr der (19)</p> <table border="1" data-bbox="371 611 1323 762"> <tr> <td>Schlaganfälle insgesamt</td> <td>um 1,74 %</td> </tr> <tr> <td>darunter behindernde Schlaganfälle</td> <td>um 1,21 %</td> </tr> <tr> <td>systemischen Embolien</td> <td>um 0,53 %</td> </tr> </table> <p>allerdings unter einer gleichzeitigen Zunahme der</p> <table border="1" data-bbox="371 847 1323 951"> <tr> <td>schweren + relevanten Blutungen</td> <td>um 1,19 %</td> </tr> <tr> <td>darunter schwere extrakraniellen Blutungen</td> <td>um 0,50 %</td> </tr> </table> <p>Da sich auch für den Kombinationsendpunkt aus Mortalität, Schlaganfällen, systemischen Embolien und schweren Blutungen eine Reduktion um 2,14 % pro Jahr ergibt, erscheint die Kategorisierung des Zusatznutzens als „beträchtlich“ prinzipiell angebracht.</p> <p>Fazit: Die AkdÄ schließt sich den Aussagen des IQWiG zum Hinweis auf einen Zusatznutzen von Apixaban gegenüber ASS mit einem beträchtlichen Ausmaß prinzipiell an. Allerdings erscheint aus Sicht der AkdÄ unklar, ob diese Aussage auch für genau diejenigen Patienten zutrifft, für die ASS die geeignete Therapie ist, weil VKA nicht gegeben werden können.</p>	Schlaganfälle insgesamt	um 1,74 %	darunter behindernde Schlaganfälle	um 1,21 %	systemischen Embolien	um 0,53 %	schweren + relevanten Blutungen	um 1,19 %	darunter schwere extrakraniellen Blutungen	um 0,50 %	<p>Nebenwirkungen erreichen damit jedoch nicht ein relevantes oder bedeutsames Ausmaß, das entsprechend der AM-NutzenV für einen beträchtlichen Zusatznutzen erforderlich wäre. Vielmehr bewegen sie sich in einem Bereich, den der G-BA als mehr als geringfügig, aber nicht als bedeutsam bewertet. Die absoluten und relativen Größenordnungen der Effekte werden unter Berücksichtigung ihres Schweregrades gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom G-BA als eine moderate Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens bewertet und damit als einen geringen Zusatznutzen.</p> <p><u>ASS-Population</u></p> <p>Eine Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe „Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind“ erfolgt nicht (siehe auch Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie).</p>
Schlaganfälle insgesamt	um 1,74 %											
darunter behindernde Schlaganfälle	um 1,21 %											
systemischen Embolien	um 0,53 %											
schweren + relevanten Blutungen	um 1,19 %											
darunter schwere extrakraniellen Blutungen	um 0,50 %											

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, Seiten 23–32, 61–62	<p><u>Erhebung, Abwägung und Darstellung von Nutzen und Schaden</u></p> <p><u>VKA-Population</u></p> <p>Um zu einer endpunktübergreifenden Aussage zum (Zusatz)nutzen zu kommen werden endpunktbezogene Nutzen- und Schadenaspekte gegeneinander abgewogen ((16), S. 39).</p> <p>Apixaban war Warfarin in der VKA-Population bei folgenden, vom IQWiG berücksichtigten Endpunkten signifikant überlegen: I) Gesamtmortalität; II) Morbidität: Schlaganfälle (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannte Ursache), Schlaganfall hämorrhagisch; III) Nebenwirkungen: Blutungen unterschiedlicher Schwere und Lokalisation; IV) kombinierter Endpunkt aus Schlaganfall (alle/unbekannte Ursachen), systemische Embolien, größere Blutungen oder Mortalität. Eine signifikante Überlegenheit von Apixaban bei den übrigen betrachteten Morbiditätsendpunkten (Schlaganfall ischämisch (mit oder ohne hämorrhagische Transformation), Schlaganfall unbekannter Ätiologie, systemische Embolie, Myokardinfarkt, TIA) zeigte sich nicht (vgl. Dossierbewertung, S. 28, 29).</p> <p>Der „hämorrhagische Schlaganfall“ umfasste in der ARISTOTLE-Studie die intrazerebralen Blutungen in Form von subduralen Blutungen, subarachnoidalen Blutungen und intraparenchymalen Blutungen (15). Die intrazerebralen Blutungen sind ein wichtiger Endpunkt, der allerdings nicht die Wirksamkeit bzw. Nutzenaspekte von Apixaban im Anwendungsgebiet erhebt sondern einen Schadensaspekt.</p> <p>Hinsichtlich der Morbiditätsendpunkte wird der Vorteil von Apixaban ge-</p>	<p>Hinsichtlich der Berücksichtigung der Effektmodifikation „Alter“ siehe Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.</p> <p>Hinsichtlich der Abwägung von Nutzen- und Schadenaspekten siehe auch Ausmaß des Zusatznutzens.</p> <p><u>Mortalität (Gesamtüberleben)</u></p> <p>Für das Gesamtüberleben liegt für die Gesamtpopulation der ARISTOTLE-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Warfarin vor. Der statistisch signifikante Unterschied mit einem p-Wert von 0,047 wird von der EMA als borderline-Signifikanz bezeichnet. Es liegt ein Hazard-Ratio von 0,89 [KI 0,80; 1,00], [Ergebnisanteil 6,6 % vs. 7,4%] mit einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von 0,8 % vor. Es wurde keine Überlegenheit von Apixaban in den Einzelkomponenten kardiovaskuläre und nicht kardiovaskuläre Mortalität gezeigt.</p> <p>In Studienzentren, in denen eine hohe TTR erreicht wurde, waren die Effekte schwächer ausgeprägt bzw. verloren. In Quartile eingeteilte TTR-Werte der Zentren</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, Seiten	<p>genüber Warfarin bei Patienten ≥ 65 Jahre durch einen signifikant geringeren Schaden ausreichend gut abgebildet, während ein größerer Nutzen im engeren Sinne nicht erkennbar ist. Allein der Vorteil beim Endpunkt Gesamtmortalität, der sowohl Nutzen- als auch Schadensaspekte umfasst, bildet möglicherweise auch einen größeren Nutzen von Apixaban ab, da nur der geringere Teil der „verhinderten“ Todesfälle durch Reduktion tödlicher Blutungen (inkl. tödlicher hämorrhagischer Schlaganfälle) erklärt werden kann (vgl. (19)). Weitere detaillierte Angaben zu den Todesursachen unter Apixaban versus Warfarin, die hierüber Aufschluss geben könnten, fehlen jedoch im Dossier und damit auch in der Dossierbewertung.</p> <p>Fazit: Die in der Dossierbewertung aufgeführten Endpunkte bilden in der Gesamtbetrachtung den signifikanten Zusatznutzen von Apixaban versus Warfarin bei Patienten ≥ 65 Jahre ab, der sich aus der Abwägung von Nutzen- und Schadensaspekten ergibt. Für die Beurteilung, ob hierfür neben dem geringeren Schaden auch ein größerer Nutzen verantwortlich ist, sind die vorhandenen Daten unzureichend.</p> <p><u>Subpopulationen</u></p> <p><u>VKA-Population</u></p> <p>Wegen der länderspezifisch heterogenen Therapieeffekte bleibt die Übertragbarkeit der Ergebnissen der ARISTOTLE-Studie (15) auf Deutschland unklar (siehe unter „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des</p>	<p>(TTRc) zeigen einen Anstieg des HR von 0,81 des 1. Quartils (TTRc < 58,1 %) auf ein HR 1,04 (TTRc \geq 72,2 %) im 4. Quartil. In den einzelnen Quartilen lag keine Signifikanz der Ergebnisse vor</p> <p>[European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012 [S.33;50;67;78] [Tab. E6]].</p> <p><u>Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) (Symptomatik)</u></p> <p>Für den Endpunkt Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Warfarin vor (HR 0,79 [KI 0,65; 0,95], ARR 0,6% [Ergebnisanteil 2,2 % vs. 2,8%]. Der Unterschied zugunsten von Apixaban war 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]; ARR 0,5 %).</p> <p>Hinsichtlich des Auftretens ischämischer Schlaganfälle sowie Schlaganfälle unbekannter Ursache lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
75–77, 84–86	<p>Zusatznutzens).</p> <p>Zudem war die Güte der INR-Einstellung (gemessen als „Time in the Therapeutic Range“ = TTR) länder- und regionsspezifisch heterogen und die Therapieeffekte abhängig von der TTR. Auswertungen zum Einfluss der Güte der INR-Einstellung (TTR-Werte) auf die Ergebnisse des Vergleichs von Apixaban mit Warfarin sind vom pU durchgeführt und übermittelt, vom IQWiG in seiner Dossierbewertung jedoch nicht berücksichtigt worden. Als Grund für deren Nichtberücksichtigung als Effektmodifikator wird vom IQWiG angeführt, dass die TTR-Werte kein Baseline-Merkmal darstellen, sich erst im Studienverlauf ergeben und dabei durch vielfältige Faktoren beeinflusst werden können und deshalb als subgruppenbildendes Merkmal nicht geeignet sind.</p> <p>Aus rein methodischer Sicht ist dem grundsätzlich zuzustimmen. Allerdings handelte es sich bei den TTR-Werten um zentrumsbezogene Daten, die sich vermutlich über den Studienverlauf als weitgehend stabiles Merkmal dargestellt haben dürften. Ob die TTR-Werte der Zentren durch die Therapieeffekte im Verlauf der Studie oder die Studie selbst wesentlich beeinflusst wurden und ob dadurch ein möglicher Einfluss der TTR auf die Ergebnisse für Apixaban gegenüber Warfarin verzerrt wurde und ein Zusammenhang nicht mehr interpretierbar wäre, ist nicht auszuschließen, erscheint aber eher wenig wahrscheinlich.</p> <p>Für folgende Endpunkte bestehen Hinweise (im Interaktionstest $p < 0,20$) dafür, dass die zentrumsbezogenen TTR-Werte einen Einfluss auf die Ergebnisse des Vergleichs Apixaban versus Warfarin hatten: Schlagan-</p>	<p>Für den Endpunkt zu Behinderung führender Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und Warfarin (HR=0,84; 95%-KI [0,58; 1,20]).</p> <p><u>Kombinierter Endpunkt (primärer Endpunkt): Schlaganfall und systemische Embolien (Symptomatik)</u></p> <p>Hinsichtlich des primären Endpunktes lag für die Gesamtpopulation der ARISTOTLE-Studie ein signifikantes Ergebnis mit einem HR von 0,79 (KI 95% 0,66; 0,95) vor.</p> <p>In Quartile eingeteilte TTR-Werte der Zentren (TTRc) zeigen einen Anstieg des HR von 0,78 des 1. Quartils (TTRc < 58,1 %) auf ein HR 0,81 (TTRc \geq 72,2%) des 4. Quartils. In den einzelnen Quartilen lag keine Signifikanz der Ergebnisse vor [European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012 [S.34 Tab.E6]].</p> <p>In der ARISTOTLE-Studie traten weitaus mehr Schlaganfälle als systemische Embolien auf, so dass zu erwarten ist, dass das Ergebnis für diesen End-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>fall oder systemische Embolie; Schlaganfall; hämorrhagischer Schlaganfall; Kombinationsendpunkt aus Mortalität, Schlaganfällen, systemischen Embolien und schweren Blutungen. Bei diesen Endpunkten war der in der Gesamtpopulation nachweisbare Vorteil von Apixaban versus Warfarin für Patienten in solchen Zentren nicht mehr nachweisbar, deren TTR-Werte bei 66 % oder darüber lagen. Für die Endpunkte schwere extrakranielle Blutung und schwere Blutung ergaben sich sogar Belege ($p < 0,05$), dass Apixaban in Zentren mit TTR-Werten von 66 % oder darüber keinen Vorteil gegenüber Warfarin hat (19).</p> <p>Auch aus früheren prospektiven und retrospektiven Analysen sowie aus systematischen Reviews ist bekannt, dass bei Patienten mit VHF, die mit Cumarinen behandelt werden, die Schutzwirkung vor Schlaganfällen umso günstiger ist, je höher die TTR-Werte sind, die erreicht werden. Gleichzeitig nimmt die Rate an Blutungskomplikationen mit der Höhe der TTR-Werte ab. Eine Verbesserung der TTR-Werte um 7 % könnte die Rate an schweren Blutungen um bis zu 1 % pro Jahr vermindern, eine Verbesserung um 12 % thromboembolischer Komplikationen um 1 % im Jahr reduzieren (20;21).</p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG ist statt des Einflusses der TTR-Werte der Einfluss der Region (Europa; Nordamerika; Lateinamerika; Asien und Pazifik) auf die Ergebnisse berücksichtigt worden. Die TTR-Werte lagen in deutschen Zentren jedoch noch relevant günstiger als in den europäischen Zentren: Der Median der INR-Werte im therapeutischen Bereich von 2–3 lag in Deutschland über 70 % (22), gemittelt la-</p>	<p>punkt im Wesentlichen durch die Komponente Schlaganfall bestimmt wird.</p> <p><u>Weitere Endpunkte: Systemische Embolien, Myokardinfarkt, TIA (Symptomatik)</u></p> <p>Für die jeweiligen Endpunkte systemische Embolien, Myokardinfarkt, TIA liegen kein statistisch signifikanten Unterschiede vor.</p> <p><u>Blutungsereignisse (Nebenwirkungen)</u></p> <p>Sowohl größere Blutungen (3,6 % vs. 5,1 %; ARR 1,5 %; HR 0,69 [0,60; 0,80]) als auch klinisch relevante nicht größere Blutungen (3,5 % vs. 4,9 %; ARR 1,4 %; 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 %; ARR 2,9 % HR 0,68 [0,61; 0,75]).</p> <p>In der Gesamtbewertung verblieb beim kombinierten Blutungsendpunkt hinsichtlich relevanter Effektmodifikation ein Beleg für eine Effektmodifikation ($p = 0,029$)</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gen die INR-Werte in Deutschland zu 61 % im therapeutischen Bereich von 2–3, in Europa zu 56 %. Es ist somit wahrscheinlich, dass die Effektmodifikation für Deutschland durch den Effektmodifikator „Region“ nur unzureichend erfasst wird und der Vorteil von Apixaban gegenüber Warfarin in deutschen Zentren noch geringer ausfällt als in europäischen.</p> <p>Fazit: Eine getrennte Darstellung der Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie für die Subgruppe der deutschen Patienten bzw. Zentren wäre von großer Bedeutung gewesen.</p>	<p>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; 0,75]); 5,9 % vs. 7,8 %; ARR = 1,9 %).</p> <p>Hinsichtlich größerer Blutungen zeigt sich, dass in Studienzentren in denen eine bessere INR Kontrolle vorhanden war für Apixaban numerisch günstigere Effekte vorliegen, gleichwohl die Effekte in diesen Zentren geringer sind als in Zentren mit einer schlechten INR Kontrolle.</p> <p>In Zentren, unterteilt in Quartile der INR-Werte, liegen signifikante Unterschiede nur für die Zentren vor, in denen die INR-Kontrolle unterhalb des Median lag (INR-Kontrolle < 1. Quartil [HR 0,44 (KI 95%: 0,27 – 0,72); INR-Kontrolle >= 1. Quartil bis < Median [HR 0,60 (KI 95%: 0,47 – 0,76)]. Es liegen keine signifikanten Unterschiede mehr vor für Zentren, in denen die INR-Kontrolle oberhalb des Median lag (INR-Kontrolle</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>>/= Median bis < 3. Quartil [HR 0,87 (KI 95%: 0,70 – 1,08; INR-Kontrolle >/= 3. Quartil [HR 0,70 (KI 95%: 0,48 – 1,03))</p> <p>[European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012; [S. 54 Tab S3 und S. 67]].</p> <p>Zu bedenken ist, dass hinsichtlich der Operationalisierung des Komplexes „Blutungen“ unter „größeren Blutungen“ (intrakraniell und extrakraniell) auch hämorrhagische Schlaganfälle erfasst wurden, so dass eine Überlappung der Endpunkte bestand.</p> <p>Für größere Blutungen anderer Lokalisation (extrakraniell, inkl. gastrointestinal) lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Apixaban vs. Warfarin mit einem HR von 0,79 vor (3,0 % vs. 3,8 %; ARR 0,8 %; HR 0,79 [0,68; 0,93]).</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Therapieabbrüche wegen (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse</u></p> <p>Für die Rate an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis ergab sich in der um die Blutungsereignisse bereinigte Auswertung aus der Stellung-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>nahme von BMS [schriftlichen Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Pfizer Deutschland GmbH]</p> <p>ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Apixaban (HR = 0,96 [95%-KI 0,93; 0,99]; 78,4 % vs. 79,2 %; ARR = 0,8%), während es für die SUE (HR = 0,97 [95%-KI 0,92 bis 1,02]) und Abbrüchen wegen UE (HR = 0,91 [95%-KI 0,80 bis 1,04]) keine Unterschiede gab. Für die Therapieabbrüche wegen SUE lag ein signifikanter Vorteil für Apixaban mit einem HR von 0,806 (ARR = 0,6 %) vor.</p> <p><u>Subpopulation (deutschen Patienten bzw. Zentren)</u></p> <p>Bei der 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 davon auszugehen, dass das Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Ziel-INR-Bereich (TTR) die Studienergebnisse beeinflusst.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die EMA stellt fest, dass die TTR einen maßgeblichen Einfluss auf die Studienergebnisse hat. Die Überlegenheit von Apixaban gegenüber Warfarin war geringer bzw. ging ganz verloren in Situationen, in denen der INR-Wert gut eingestellt war [European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012 [S.33;50;67;78].</p> <p>Aufgrund der besonderen Bedeutung der INR-Einstellung für die Ereignisraten im Warfarin-Arm berücksichtigt der G-BA die TTR bei der Betrachtung der Größe der Effekte der einzelnen Endpunkte und der klinischen Relevanz der Effekte, da die positiven Effekte für Apixaban im Vergleich zu Warfarin in Zentren mit guter INR-Einstellung minimiert werden bzw. ganz verloren gehen.</p> <p>Im Versorgungskontext in Deutschland wird im Mittel ein erheblich besserer Wert der INR-Einstellung bei den betroffenen Patienten angenommen, als in der überwiegenden Zahl der Studienzentren in der ARISTOTLE-Studie. Der Median der INR-Werte im therapeutischen Bereich von 2-3 (TTR) lag für Deutschland in der ARISTOTLE-Studie im Warfarin-Arm bei über 70 % (die medianen TTR-Werte der einzelnen Länder lagen zwischen 46 % und 80 %)</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>[Wallentin L: Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warafin at Different Levels of INR Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. European Society of Cardiology - ESC-Kongress. Paris, 27.-31. August 2011. [Stellungnahme der AkdÄ] Wallentin L: Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warafin at Different Levels of INR Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Circulation 2013;127:2166-2176; 02.05.2013],</p> <p>der Median über die gesamte Studienpopulation im Warfarin-Arm lag bei 66,0 %</p> <p>[European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012 [S.32]].</p>

Literaturverzeichnis

1. Hein L: Antithrombotika und Antihämorrhagika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungsreport 2012. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2012; 425-445.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa: Fachinformation: Coumadin® 5 mg. Stand: August 2008.
3. Meda Pharma GmbH & Co. KG: Fachinformation Marcumar® - 3 mg Tabletten. Stand: Dezember 2010.
4. Jensen CF, Christensen TD, Maegaard M, Hasenkam JM: Quality of oral anticoagulant therapy in patients who perform self management: warfarin versus phenprocoumon. J Thromb Thrombolysis 2009; 28: 276-281.
5. Leiria TL, Pellanda L, Miglioranza MH et al.: [Warfarin and phenprocoumon: experience of an outpatient anticoagulation clinic]. Arq Bras Cardiol 2010; 94: 41-45.
6. Beinema M, Brouwers JR, Schalekamp T, Wilffert B: Pharmacogenetic differences between warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. Thromb Haemost 2008; 100: 1052-1057.
7. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa, PFIZER PHARMA GmbH: Fachinformation Eliquis® 5 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2013.
8. EMA: Eliquis - apixaban: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002148/WC500136575.pdf. Doc. Ref.: EMA/641505/2012. Stand: 20. September 2012.
9. Camm AJ, Lip GY, De CR 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: 1385-1413.
10. You JJ, Singer DE, Howard PA et al.: Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141: e531S-e575S.
11. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW et al.: Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2012; 43: 3442-3453.
12. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation Plavix® 75 mg Filmtabletten. Stand: April 2012.
13. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG et al.: Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 360: 2066-2078.
14. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al.: Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 364: 806-817.
15. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al.: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation (inklusive Supplementary Appendix). N Engl J Med 2011; 365: 981-992.

16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Allgemeine Methoden - Version 4.0: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf. Köln, 23.09.2011. Zuletzt geprüft: 30. März 2012.
17. EMA: Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study [online]: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf. Doc. Ref. CPME/EWP/2330/99; London, 31. Mai 2001. Zuletzt geprüft: 6. April 2013.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Ticagrelor - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_35a_SGB_V_.pdf. Köln, Auftrag: A11-02, Version: 1.0, Stand: 29. September 2011; IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 80. Zuletzt geprüft: 30. März 2012.
19. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa, PFIZER PHARMA GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Apixaban (neues Anwendungsgebiet) - Modul 4 B Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen: Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren. Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-212/2012-12-14_Modul4B_Apixaban.pdf. Stand: 14. Dezember 2012, Zuletzt geprüft: 15. April. 2013.
20. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM et al.: Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011; 106: 968-977.
21. Wan Y, Heneghan C, Perera R et al.: Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008; 1: 84-91.
22. Wallentin L: Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warafin at Different Levels of INR Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. European Society of Cardiology - ESC-Kongress. Paris, 27.-31. August 2011.

5.3 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	19. April 2013
Stellungnahme zu	Apixaban / Eliquis®
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bayer Vital GmbH vertreibt in Deutschland das Arzneimittel Rivaroxaban (Xarelto®) u. a. für die Indikation „Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese“. Rivaroxaban ist als Faktor Xa-Inhibitor ein direkter Mitbewerber von Apixaban in der genannten Indikation. Der Zulassungsinhaber ist die Bayer Pharma AG.</p> <p>Im Nutzendossier zu Apixaban (Eliquis®) wird von der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und der Pfizer Deutschland GmbH als einreichende pharmazeutische Unternehmen an verschiedenen Stellen Bezug zu Rivaroxaban genommen.</p> <p>Weiterhin wurden in der Bewertung bei der Quantifizierung der VKA-ungeeigneten GKV-Patienten und bei der Kostenbetrachtung Annahmen getroffen auf Basis überholter Leitlinienempfehlungen, die zu einer Überschätzung der Anzahl der VKA-ungeeigneten Patienten und zu einer Unterschätzung der Kosten innerhalb dieser Patientengruppe führen. Bei der Berechnung der Kosten zusätzlich notwendiger Leistungen wurden bedeutsame Aspekte des Versorgungsalltags nicht berücksichtigt, die zu einer großen Unterschätzung der Kosten bei VKA-Patienten führen (nähere Ausführungen hierzu bei den speziellen Anmerkungen).</p> <p>Durch die Bezugnahme auf Rivaroxaban und die Relevanz der Bewertung für das Indikationsfeld sieht es die Bayer Vital GmbH als unverzichtbar an, bei der Anhörung zu Apixaban persönlich vertreten zu sein, um Aussagen zur Versorgungsrealität zur Kenntnis zu nehmen bzw.</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
klärend kommentieren zu können, analog zur Anhörung zum Bewertungsverfahren von Apixaban in der Indikation „Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse nach Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen“ vom 24.04.2012.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
<p>Seite 100, Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen bzw. Seite 101, Jahrestherapiekosten</p>	<p>Anmerkung: Kosten der Gerinnungskontrolle bei VKA-Patienten</p> <p>Die Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen Leistungen im Rahmen der VKA-Therapie stellen eine große Unterschätzung dar. Der Grund dafür ist die fehlende Berücksichtigung der INR-Selbstkontrolle als weitere erstattungsfähige Möglichkeit der gemäß Fachinformation notwendigen INR-Kontrolle für Patienten, die dauerhaft VKA einnehmen müssen. Die GKV-relevanten Kosten übersteigen hierbei diejenigen der ärztlichen Kontrolle um ein Vielfaches.</p> <p>In Deutschland sind verschiedene erstattungsfähige Verfahren verfügbar, mit denen eine Selbstmessung des INR-Werts durch den Patienten durchgeführt werden kann. Es wird geschätzt, dass in Deutschland derzeit ca. 150.000 Patienten, die dauerhaft VKA nehmen müssen die Möglichkeit der Selbstkontrolle nutzen (1).</p> <p>Die Summe der anfallenden Kosten setzt sich aus den einmaligen Kosten (Anschaffungskosten des Geräts, Kosten für die vorgeschriebene Schulung), sowie den Verbrauchsmaterialien (Teststreifen und Lanzetten) zusammen. Sie belaufen sich derzeit im ersten</p>	<p>Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:</p> <p>Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.</p> <p>Für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonisten) ist es notwendig, dass eine regelmäßige Bestimmung der Thromboplastinzeit mindestens alle 3-4 Wochen durchgeführt wird. In der Praxis wird der TPZ als INR-Wert überwiegend aus dem Plasma bestimmt. Daher wurde für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten die GOP 32113 herangezogen. Die venöse Blutentnahme ist prinzipiell Bestandteil der ambulanten Komplexpauschale.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Jahr auf 1031,40 – 1.146,17 €, sowie auf 63,74 – 105,71 € für Folgejahre, je nach eingesetztem Gerät und Messfrequenz (Rechnung für Messung alle 3 Wochen und Messung alle 4 Wochen gemäß Fachinformation der VKA). Die genaue Herleitung dieser Angaben ist in Anlage 1 dargestellt.</p> <p>Auch diese Angaben stellen noch eine Unterschätzung dar. In der Praxis erfolgt die INR-Kontrolle insbesondere in der Einstellungsphase deutlich häufiger, als gemäß Fachinformation notwendigen Frequenz einer Messung alle 3 bis 4 Wochen. So wird in den ersten Tagen nach Therapieinitiierung tägliches Monitoring empfohlen, bis der Patient an zwei aufeinanderfolgenden Tagen innerhalb des therapeutischen Zielbereichs liegt (2). Bis zu diesem Zeitpunkt wird auch die gleichzeitige Gabe von Heparinen empfohlen, bis die Wirkung der VKA sich voll entfaltet hat. Im Anschluss sollte zwei bis drei Mal die Woche für ein bis zwei Wochen gemessen werden. Erst wenn die Messergebnisse stabil sind, können die Messintervalle verlängert werden, jedoch nicht länger als eine Messung alle vier Wochen (2). Die dafür anfallenden Kosten wurden bei der Berechnung nicht berücksichtigt, da diese initialen Messungen in der Praxis zusätzlich zu den Angaben der Fachinformation erfolgen und die Messfrequenz patientenindividuell gewählt wird. In der Praxis anfal-</p>	<p>Gemäß Fachinformation erfolgt die INR-Messung bei stabil eingestellten Patienten alle 3 - 4 Wochen. Die Berechnung der Kosten wird daher als Spanne angegeben.</p> <p>Die Rechenoperationen wurden mit gerundeten Zahlen hinsichtlich der Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr durchgeführt.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>lende Kosten im Zusammenhang mit der Abnutzung bzw, dem Defekt von Messgeräten, die eine Neuanschaffung notwendig machen, wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.</p> <p>Die im Versorgungsalltag anfallenden Kosten werden in der Regel vollständig von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Dies zeigt, dass im Versorgungsalltag die GKV-relevanten Kosten der Gerinnungskontrolle im Rahmen der VKA-Therapie bei einem beträchtlichen Anteil der Patienten um ein Vielfaches höher ausfallen können, als derzeit angegeben. Zur besseren Abbildung der realen Kosten müssen diese Kosten in der Beschlussfassung berücksichtigt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Zur adäquaten Abbildung der zusätzlich anfallenden Kosten bei VKA-Patienten sollte zwischen der Gerinnungskontrolle durch den Arzt und durch den Patienten unterschieden werden.</p> <p>Die zusätzlichen Kosten für die Selbstmessung des INR-Wertes betragen, je nach eingesetztem Gerät und Messfrequenz (alle 3 oder 4 Wochen) auf Jahrestherapiekostenbasis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erstes Jahr: 1031,40 – 1.146,17 € • Folgejahr: 63,74 – 105,71 € 	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bezogen auf die GKV-Population (912.948-1.077.131 VKA-geeignete Patienten gemäß IQWiG) ergeben sich Kosten zwischen 941.614.567-1.234.575.238 € im ersten Jahr und 58.191.306-113.863.518 € in den Folgejahren.	
Seiten 97-99, Prävalenz und Inzidenz Seite 100, Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen bzw.	<p>Änderung: Anzahl und Kosten der VKA-ungeeigneten Patienten</p> <p>Nach dem Update der ESC-Leitlinien von 2012 sollen nahezu alle Patienten mit VHF eine antithrombotische Thromboembolie- und Schlaganfallprophylaxe erhalten (3). Ausnahmen bilden nur Patienten mit niedrigem Schlaganfallrisiko und Patienten mit Kontraindikationen für die antithrombotische Prophylaxe.</p> <p>Bei Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 0 wird keine Schlaganfallprophylaxe empfohlen. Unter Berücksichtigung einer Ausnahme (Frauen unter 65 Jahren) soll bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score 1 eine orale Antikoagulation in Abwägung des Blutungsrisikos und unter Berücksichtigung der Präferenz des Patienten erwogen werden.</p> <p>Bei Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von ≥ 2 wird die Prophylaxe mit oralen Antikoagulantien (OAK) empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - entweder mit einem dosisangepassten Vitamin-K-Antagonisten 	Eine Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe „Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind“ erfolgt nicht. Eine Darstellung von Patientenzahlen und Therapiekosten erfolgt deshalb ebenfalls nicht.

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 101, Jahres- thera- piekos- ten	<p>(VKA) (INR 2-3),</p> <ul style="list-style-type: none"> - einem direkten Thrombininhibitor (Dabigatran) - oder einem oralen Faktor-Xa-Inhibitor (z. B. Rivaroxaban) <p>Die Evidenz für eine effektive Schlaganfallprophylaxe mit Acetylsalicylsäure (ASS) wird als schwach eingestuft (3). Das damit verbundene Risiko für eine schwere oder intrakranielle Blutung bei der Gabe von ASS, unterscheidet sich nicht signifikant von dem Risiko bei der Therapie mit OAK, vor allem bei älteren Patienten. Daher soll die Anwendung von ASS – wegen höherer Effektivität möglichst in Kombination mit Clopidogrel– auf diejenigen Patienten beschränkt bleiben, die OAK (also VKA und NOAK) ablehnen oder aus nicht blutungsbezogenen Gründen nicht vertragen. Die Bedeutung der Plättchenhemmung mit ASS für die Schlaganfallprävention bei VHF ist damit deutlich zurückgestuft worden.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung hat dies signifikante Auswirkungen auf die Quantifizierung und die Kostenbetrachtung der in der Bewertung dargestellten Population der VKA-ungeeigneten Patienten. Durch die Verfügbarkeit der NOAKs ist die ASS-Monotherapie nicht mehr die einzige Alternative zu VKA für VKA-ungeeigneten Patienten. Auch ohne Berücksichtigung der NOAKs wird eine Kombination aus Clopidogrel+ASS bevorzugt vor einer ASS-Monotherapie empfohlen (3).</p> <p>Die in der Bewertung angegebenen Patientenzahlen für die VKA-</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ungeeignete Population basiert auf Quellen, die vor der beschriebenen Aktualisierung der Leitlinien erstellt wurden (4-6). Sie beziehen sich auf die Definition dieser Population aus den Empfehlungen von 2001. In diesen wird die Monotherapie mit ASS (325 mg) noch als mögliche Alternative für Patienten mit niedrigem Risiko für thromboembolische Ereignisse empfohlen (7, 8). Die in den angeführten Studien berichteten Patientenanteile, die eine ASS-Therapie erhalten, können demnach nicht mit der Zahl der Patienten gleichgesetzt werden, die für VKA ungeeignet sind. Dies führt dazu, dass das obere Ende der angegebenen Spanne der Patientenzahlen dieser Population eine deutliche Überschätzung darstellt. Es entspricht nicht dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse und auch nicht den Patientenanteilen, die mit der fortschreitenden Umsetzung der aktuellen Empfehlungen im Versorgungsalltag zu erwarten sind. Die Quantifizierung sollte sich demnach an den Angaben zu Patienten mit nicht blutungsbezogenen Kontraindikationen für VKA sowie Ablehnung einer OAK orientieren. Der nach eingeschlossener Patientenzahl gewichtete Durchschnitt beträgt gemäß der angeführten Studien 9,5% (4-6). Die Größe der GKV-Patientenpopulation, die nicht für die VKA-Therapie geeignet ist, kann daher mit 113.316 beziffert werden. Die GKV-Population, die für VKA geeignet ist, umfasst im Umkehrschluss 1.077.131 Patienten.</p> <p>Da sich die Definition der VKA-ungeeigneten Population in den aktuellen Leitlinien geändert hat (nur Patienten mit nicht blutungsbe-</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zogenen Kontraindikationen und Ablehnung einer OAK), stellen auch diese Zahlen noch eine große Überschätzung dar. Leider gibt es zum jetzigen Zeitpunkt keine neueren Zahlen, die bereits unter Berücksichtigung der neuen Definition erhoben wurden. Die geringe Bedeutung der ASS-Monotherapie wird auch in einer aktuellen internen Analyse (basierend auf den Verschreibungspanels Darwin und cedegim) zu den Anteilen im Indikationsfeld verordneten Substanzen gezeigt (9). Demnach wurden in 2012 lediglich 3% der VHF-Patienten mit ASS behandelt.</p> <p>Das Update der Leitlinienempfehlungen und die veränderte Versorgungslandschaft hat auch Implikationen für die Kostenbetrachtung für die in der Bewertung dargestellten VKA-ungeeignete Patientengruppe. Alle drei Therapiealternativen erhöhen die Jahrestherapiekosten (Berechnung gemäß Verfahrensordnung) der VKA-ungeeigneten Patienten signifikant im Vergleich zur ASS-Monotherapie (Berechnungsgrundlage s. Anhang 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clopidogrel + ASS: <ul style="list-style-type: none"> o 536,88 € als Fixdosiskombination o 140,78 € als freie Kombination - Dabigatran: 1165,81 € - Rivaroxaban: 1099,62 € <p>Diese Tatsache muss bei der Beschlussfassung berücksichtigt</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Anzahl der VKA-geeigneten GKV-Patienten in der Zielpopulation beträgt 1.077.131 und die Anzahl der VKA-ungeeigneten GKV-Patienten 113.316 Patienten.</p> <p>Zur adäquaten Abbildung der Therapiekosten bei VKA-ungeeigneten Patienten müssen die Kosten folgender Therapieoptionen (auf Basis aktueller Leitlinien empfohlen und in der Verschreibungspraxis etabliert) berücksichtigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clopidogrel + ASS: <ul style="list-style-type: none"> o 536,88 € als Fixdosiskombination o 140,78 € als freie Kombination - Dabigatran: 1165,81 € - Rivaroxaban: 1099,62 € <p>Bezogen auf die GKV-Population (113.316 VKA-ungeeignete Patienten gemäß IQWiG) ergeben sich Kosten von 15.952.683-132.104.926 €, je nach verwendeter Therapie.</p>	

1 Anlage: Berechnung der Kosten der Gerinnungskontrolle durch den Patienten

Im Hilfsmittelverzeichnis des GKV-Spitzenverbandes sind in der Untergruppe „Blutgerinnungsmessgeräte (Koagulationsmessgeräte)“ (Code 21.34.01) sieben erstattungsfähige Geräte gelistet. Davon sind jedoch nur zwei in der Lauer- und Lauer-Taxe verfügbar (Stand 01.04.2013). Die Kosten der Selbstmessung (Anschaffungskosten der Geräte, Verbrauchsmaterialien, sowie die vorgeschriebene Schulung) sind in Tabelle 1 aufgeführt. Daraus ergeben sich Kosten von 1031,40 – 1.146,17 € für das erste Jahr (inkl. einmalige Anschaffungskosten) und von 63,74 – 105,71 € für Folgejahre, je nach Wahl des Systems und Frequenz der Messungen (Rechnung für Messung alle 3 Wochen und Messung alle 4 Wochen). Bei häufigerer Selbstkontrolle sind die Kosten entsprechend höher. Für die Verbrauchsmaterialien wurden die Packungen gewählt, die auf Basis der von den Herstellern angegebenen Haltbarkeit den geringsten Verwurf darstellen. Die Kosten der Schulung (Schulungs- und Behandlungsprogramm für Patienten mit oraler Gerinnungshemmung; SPOG) sind erstattungsfähig und stellen eine Schätzung basierend auf einer orientierenden Internetrecherche dar (10-14). Da einmalige Investitionen anfallen und die Gerätesets teilweise bereits Verbrauchsmaterialien enthalten, wurde in Tabelle 1 nicht die Kosten pro Einheit, sondern getrennt für das erste Jahr und Folgejahre aufgezeigt.

Zur Ermittlung der erstattungsfähigen Koagulationsgeräte wurde am 31.07.2012 eine Abfrage im Hilfsmittelverzeichnis des GKV-Spitzenverbandes durchgeführt (15). Der Inhalt der einzelnen Systeme wurde auf den Seiten der Hersteller recherchiert (16, 17). Die Kosten wurden anschließend am 31.07.2012 der Lauer- und Lauer-Taxe entnommen (18). Zur Abschätzung der Kosten der vorgeschriebenen Schulung wurde am 31.07.2012 eine Handrecherche auf Google zu Schulungsangeboten durchgeführt, da es keine einheitlichen Preise gibt. Es wurde die Bandbreite von fünf zufällig ausgewählten Praxen dargestellt, die die Kosten auf der Webseite dargestellt haben (10-14). Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass eine weitergehende Recherche ein stark abweichendes Ergebnis bringen würde.

Tabelle 1: Kosten der Anschaffung und Verbrauchsmaterialien von Koagulationsmessgeräten in Deutschland. Preisstand 15.04.2013 (eigene Darstellung)¹

Bezeichnung	Kosten	Menge	Erstes Jahr		Folgejahre	
			Untergrenze (alle 4 Wochen)	Obergrenze (alle 3 Wochen)	Untergrenze (alle 4 Wochen)	Obergrenze (alle 3 Wochen)
Coagu Chek XS Systemtasche (inkl. 6 Teststreifen + 20 Lanzetten)	922,25 €	1	922,25 €	922,25 €	- €	- €
Coagu Chek XS PT Test (Haltbarkeit: 15 Monate)	114,18 €	24	33,30 €	53,92 €	61,85 €	82,46 €
Coagu Chek Sofclix Lancet	7,28 €	50	- €	- €	1,89 €	2,52 €
Schulung (SPOG)	~ 109,00 - 170,00 €	1	109,00 €	170,00 €		
SUMME			1064,55 €	1146,17 €	63,74 €	84,99 €
INRatio 2 PST Kit (inkl. 12 Teststreifen + 12 Lanzetten)	916,30 €	1	916,30 €	916,30 €	- €	- €
INRatio 2 Teststreifen (Haltbarkeit 12 Monate)	61,45 €	12	5,12 €	27,31 €	66,57 €	88,76 €
Autolet Impression Stechhilfe	24,44 €	25	0,98 €	5,21 €	12,71 €	16,95 €
Schulung (SPOG)	~ 109,00 - 170,00 €	1	109,00 €	170,00 €	- €	- €
SUMME			1031,40 €	1118,82 €	79,28 €	105,71 €
<i>SPOG = Schulungs- und Behandlungsprogramm für Patienten mit oraler Gerinnungshemmung</i>						

¹Quellen: (10-18)

2 Anlage: Berechnung der Therapiekosten VKA-ungeeigneter Patienten

Die Preise wurden mit Stand 01.04.2013 der Lauer-Taxe entnommen. Es wurde stets die größte und, bei mehreren Anbietern, die günstigste Packung als Rechengrundlage gewählt. Für Acetylsalicylsäure wurde der gültige Festbetrag verwendet. Gemäß der Verfahrensordnung wurde der Apothekenverkaufspreis unter Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) angegeben.

Literaturverzeichnis

1. Roche Diagnostics Deutschland GmbH. Gerinnungs-Selbstmanagement. 2012 [16. April 2013]; Available from: http://www.coagucheck.com/de/index.php?target=/de/professionals/gerinnungs_selbstmanagement.
2. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004 Sep;126(3 Suppl):204S-33S.
3. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal. 2012 August 24, 2012.
4. McBride D, Bruggenjürgen B, Roll S, Willich SN. Anticoagulation treatment for the reduction of stroke in atrial fibrillation: a cohort study to examine the gap between guidelines and routine medical practice. J Thromb Thrombolysis. 2007 Aug;24(1):65-72.
5. Meinertz T, Kirch W, Rosin L, Pittrow D, Willich SN, Kirchhof P. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: baseline results of the ATRIUM registry. Clin Res Cardiol. 2011 Oct;100(10):897-905.
6. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. Europace. 2009 Apr;11(4):423-34.
7. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur Heart J. 2001 Oct;22(20):1852-923.
8. Schuchert A, Gulba D, Horstkotte DH, Meinertz T, Tebbe U. Kommentar zu den ACC/AHA/ESC-Leitlinien 2001 zur Prävention arterieller Thromboembolien bei Patienten mit Vorhofflimmern. Z Kardiol. 2003 2003/08/01;92(8):694-703.
9. Medimed GmbH. Darwin®. 2013.
10. Kardiologische Praxis Dr. Patrizia Kindler. INR-Selbstbestimmungs-Kurs. 2013 [16. April 2013]; Available from: http://www.dr-kindler.de/pk/inr_selbst.html.
11. Schwerpunktpraxis Kardiologie A, Rehabilitation,. INR-Selbstmessung. 2013 [16. April 2013]; Available from: <http://www.spkar.de/inhalte/downloads/dateien/inr.pdf>.
12. Praxis Dr. med. Hans-Eckart Sarnighausen. Ambulante Schulungen für Patienten mit gerinnungshemmenden Medikamenten. 2012 [16. April 2013]; Available from: <http://www.praxis-oedeme.de/wp-content/uploads/2012/07/Infolyer-Coagu-Chek-Schulung-2012.pdf>.
13. Ambulantes Herzzentrum Kassel. Schulungen für Patienten. 2013 [16. April 2013]; Available from: http://www.ambulantes-herzzentrum-kassel.de/index.php?option=com_content&view=article&id=38&Itemid=40.
14. Praxis Dr. Med. Roger Schaffran. Merkblatt - Patienten-Anmeldung zur INR-Schulung. 2011 [16. April 2013]; Available from: http://www.dr-schaffran.de/Arztpraxis/Merkblätter_files/INR-Schulung,%20Merkblatt_1.pdf.

15. GKV-Spitzenverband. Hilfsmittelverzeichnis des GKV-Spitzenverbandes. 2013 [updated 16. April 2013]; Available from: https://hilfsmittel.gkv-spitzenverband.de/produktlisteZurArt_input.action?paramArtId=1041.
16. Roche Diagnostics Deutschland GmbH. CoaguChek® XS System: Komponenten - Das komplette CoaguChek® XS System. 2012 [16. April 2013]; Available from: http://www.coaguheck.com/de/index.php?target=/de/professionals/coaguheck_xs_system/komponenten.
17. Alere GmbH. Information für Ärzte - Gerinnungsselbstmanagement mit dem INRatio® 2. Köln2011. Available from: <http://alere.net/cdl/Inratio%2036V-0003-LL-INRatio2%20Info%20Arzt.pdf>.
18. Lauer-Fischer GmbH. Lauer-Taxe online T4. 2013 [16. April 2013]; Available from: <http://www.lauer-fischer.de>.

5.4 Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	<< 22.04.2013 >>
Stellungnahme zu	<< Apixaban/Eliquis <input type="checkbox"/> >>
Stellungnahme von	<< Daiichi Sankyo Deutschland GmbH >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Daiichi Sankyo Deutschland GmbH vertreibt in Deutschland Antithrombotika wie z.B. Prasugrel (Eflient[®]), die zur Prävention von atherothrombotischen Ereignissen zugelassen sind [1]. Darüber hinaus entwickelt Daiichi Sankyo den oralen Faktor Xa-Inhibitor im selben Indikationsgebiet wie Apixaban: Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valulärem Vorhofflimmern (NVAF) und zusätzlichen Risikofaktoren. Die Studienergebnisse einer Phase III Zulassungsstudie von Edoxaban mit über 20.000 Patienten werden in diesem Jahr präsentiert, und der Einschluss der Patienten ist bereits beendet [2]. Edoxaban wird als „dossierpflichtige Neueinführung“ von der Bewertung eines potentiellen Zusatznutzens von Apixaban durch den G-BA und der sich anschließenden Preisverhandlung direkt betroffen sein.</p> <p>Die Daiichi Deutschland GmbH sieht es daher als unverzichtbar an, bei der Anhörung zu Apixaban in diesem Indikationsgebiet persönlich vertreten zu sein.</p>	
<p>Der pharmazeutische Hersteller von Eliquis[®] 5 mg Filmtabletten beansprucht in seinem vorgelegten Nutzendossier 2 Anwendungsgebiete für sein Arzneimittel, obwohl durch die zuständige Zulassungsbehörde nur ein Indikationsgebiet erteilt worden ist [3-6]. So wird in Modul 2 Tabelle 2-3, Seite 13 suggeriert, dass die Zulassungsbehörde für 2 Anwendungsgebiete die Zulassung erteilt hat, und zwar für Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) geeignet sind und für Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit VKA sind (siehe nachfolgende Tabelle aus Modul 2) [4].</p>	<p>Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte auf Basis des vom pharmazeutischen Unternehmer in der Beratungsanforderung vom 19.03.2012 übermittelten Anwendungsgebietes:</p> <p>„Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1) inklusive Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind.“</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Apixaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren inklusive Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind“ ist:</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
<p>Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht</p> <table border="1" data-bbox="174 422 1070 1173"> <thead> <tr> <th data-bbox="174 422 685 488">Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</th> <th data-bbox="685 422 913 488">Datum der Zulassungserteilung</th> <th data-bbox="913 422 1070 488">Kodierung im Dossier^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="174 488 685 831"> <p>„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 ≥ II).“: <i>Patienten, die für eine Therapie mit VKA geeignet sind.</i></p> </td> <td data-bbox="685 488 913 831">19. November 2012</td> <td data-bbox="913 488 1070 831">B</td> </tr> <tr> <td data-bbox="174 831 685 1139"> <p>„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 ≥ II).“: <i>Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit VKA sind.</i></p> </td> <td data-bbox="685 831 913 1139">19. November 2012</td> <td data-bbox="913 831 1070 1139">C</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="174 1139 1070 1173">a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p data-bbox="138 1198 1099 1257">Ausweislich der aktuellen Fachinformation von Eliquis® 5 mg Filmtabletten gibt es nur eine zugelassene Indikation, die wie folgt lautet [7]:</p>	Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a	<p>„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 ≥ II).“: <i>Patienten, die für eine Therapie mit VKA geeignet sind.</i></p>	19. November 2012	B	<p>„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 ≥ II).“: <i>Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit VKA sind.</i></p>	19. November 2012	C	<p>A für Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind: Vitamin-K-Antagonisten</p> <p>B für Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind: Acetylsalicylsäure (ASS) in der für die Indikation zugelassenen Dosierung</p> <p>In dem von der EMA erteilten Anwendungsgebiet von Apixaban ist die vom pharmazeutischen Unternehmer in einer Beratungsanforderung übermittelte Passage „inklusive Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind“ nicht enthalten. Die EMA führt demgegenüber aus, dass die vorgelegten Daten den Einschluss der Patientengruppe „Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind“ nicht stützen. European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012 [S.51; 81].</p> <p>Eine Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe „Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind“ erfolgt deshalb nicht.</p>
Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a								
<p>„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 ≥ II).“: <i>Patienten, die für eine Therapie mit VKA geeignet sind.</i></p>	19. November 2012	B								
<p>„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 ≥ II).“: <i>Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit VKA sind.</i></p>	19. November 2012	C								

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4. KLINISCHE ANGABEN</p> <p>4.1 Anwendungsgebiete</p> <p>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).</p> <p>Die willkürliche Zweiteilung der zugelassenen Indikation von Eliquis® 5 mg Filmtabletten widerspricht der aktuellen Zulassung, den Vorgaben der VerfO des G-BA sowie der bisherige Entscheidungspraxis des G-BA (siehe spezielle Anmerkungen).</p> <p>Vorschlag:</p> <p>Das vom pharmazeutischen Hersteller im Nutzendossier unter Kodierung „C“ reklamierte, zusätzliche Anwendungsgebiet „C“ gemäß den Vorgaben der VerfO des G-BA als Subgruppe im zulassungskonformen Anwendungsgebiet unter der Kodierung „B“ einzuordnen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 2 S.12, Zeile 3ff	<p>Anmerkung I:</p> <p>a) <u>Inkonsistenz zur Zulassung</u></p> <p>Die vom pharmazeutischen Hersteller kursiv hinterlegte Zweiteilung des Anwendungsgebietes</p> <p>b) „Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter \geq 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II).“ in</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, die für eine Therapie mit VKA geeignet sind und - Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit VKA sind <p>entspricht nicht dem unter Punkt 4.1 aufgeführten Anwendungsgebiet der aktuellen Fachinformation [7].</p> <p>c) <u>Verstoß der G-BA Vorgaben der Verfahrensordnung</u></p> <p>d) In der aktuellen Verfahrensordnung des G-BA (in Kraft seit 16.01.2013) [8] ist in §8 explizit geregelt, dass das IQWiG eine Bewertung zum Nutzen nach § 139a Absatz 3 Nummer 5 SGB V erfolgen soll. Dabei ist insbesondere festzulegen,</p> <ul style="list-style-type: none"> - in Bezug auf welche der zugelassenen Indikationen und hinsichtlich welcher spezifischer Patientengruppen die vergleichende Nutzenbewertung 	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tab.2-3 S. 13 [4]	<p><i>durchzuführen ist und</i> <i>- mit welchen Arzneimitteln oder Behandlungsformen das zu bewertende Arzneimittel mindestens verglichen werden soll (Komparatoren).</i></p> <p>Im zweiten Spiegelstrich ist explizit ausgeführt, dass das zu bewertenden Arzneimittel - in diesem Fall Apixaban – auch gegen verschiedene Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapien verglichen werden kann.</p> <p>Die Teilung eines zugelassenen Indikationsgebietes in mehrere neue Indikationsgebiete aufgrund der Tatsache, dass der G-BA zwei oder mehrere zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt hat, ist nicht konform mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA.</p> <p>Die Vorgabe für die Tabelle 2-3 des Moduls 2 ist: Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“).</p> <p>Die Vorgabe lautet nicht: Fügen Sie für jede zweckmäßige Vergleichstherapie eine neue Zeile ein [4].</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
Tab.2-3 S. 13 [4]	<p>2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete</p> <p>2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht</p> <p><i>Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“)</i> [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].</p> <p>Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht</p> <table border="1" data-bbox="286 810 952 1362"> <thead> <tr> <th>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</th> <th>Datum der Zulassungserteilung</th> <th>Kodierung im Dossier^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>„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 ≥ II).“: <i>Patienten, die für eine Therapie mit VKA geeignet sind.</i></td> <td>19. November 2012</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>„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 ≥ II).“: <i>Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit VKA sind.</i></td> <td>19. November 2012</td> <td>C</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p>	Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a	„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 ≥ II).“: <i>Patienten, die für eine Therapie mit VKA geeignet sind.</i>	19. November 2012	B	„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 ≥ II).“: <i>Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit VKA sind.</i>	19. November 2012	C	
Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a									
„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 ≥ II).“: <i>Patienten, die für eine Therapie mit VKA geeignet sind.</i>	19. November 2012	B									
„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 ≥ II).“: <i>Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit VKA sind.</i>	19. November 2012	C									

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S.24 [9]</p> <p>S.13 [4]</p> <p>S. 15 [10]</p>	<p>Darüber hinaus verstößt die Teilung eines Anwendungsgebietes in zwei Anwendungsgebiete gegen die gängige Praxis der G-BA Beschlüsse.</p> <p>Auch das IQWiG geht in seiner Bewertung von einem Indikationsgebiet aus und spricht von 2 Populationen [9]. Wörtlich heißt es:</p> <p><i>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“).</i></p> <p>Daher ist die Darstellung eines separaten Anwendungsgebietes mit der Kodierung „C“ unzulässig [4].</p> <p>e) <u>Verstoß gegen gängige G-BA Beschlüsse</u></p> <p>Der G-BA hat in seinen bisherigen Beschlüssen zur Nutzenbewertung nach §35 a SGB V für bestimmte Patientengruppen unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt.</p> <p>Bei der Bewertung des Antithrombotikums Ticagrelor beispielsweise wurden 5 Subgruppen mit jeweils 3 verschiedenen zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt [10].</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 15 [11]</p> <p>S. 14 [11]</p>	<p>Der G-BA vertritt die Auffassung, dass folgende Vergleichstherapien für die jeweiligen Anwendungsgebiete/Patientengruppen zweckmäßig sind: (9-11)</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) und b) Instabile Angina Pectoris Clopidogrel in Kombination mit ASS c) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) bei medikamentös behandelten Patienten Clopidogrel in Kombination mit ASS d) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention durchgeführt wurde Prasugrel in Kombination mit ASS e) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) bei Patienten, bei denen eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde ASS-Monotherapie. <p>Obwohl die Patienten aufgrund der Einschlusskriterien klar zu differenzieren waren, wurde das Anwendungsgebiet gemäß Zulassung und Vorgaben der VerfO des G-BA einheitlich im Nutzendossier als ein Anwendungsgebiet „A“ kodiert [11, 12].</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
S. 14 [11]	<p>Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht</p> <table border="1" data-bbox="286 576 1144 991"> <thead> <tr> <th data-bbox="286 576 775 639">Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</th> <th data-bbox="775 576 987 639">Datum der Zulassungserteilung</th> <th data-bbox="987 576 1144 639">Kodierung im Dossier^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="286 639 775 959">Brilique gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS) ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde.</td> <td data-bbox="775 639 987 959">03.12.2010</td> <td data-bbox="987 639 1144 959">A</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="286 959 1144 991">a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p data-bbox="286 1018 1144 1107">Es gibt unseres Kenntnisstandes bisher keinen G-BA Beschluss zur Nutzenbewertung, bei der ein einheitliches Indikationsgebiet aufgrund einer zweiten zweckmäßigen Vergleichstherapie geteilt worden ist.</p> <p data-bbox="286 1126 1144 1185">Darüber hinaus gibt es keine medizinische Begründung für eine Teilung des zugelassenen Indikationsgebietes.</p> <p data-bbox="286 1251 1144 1281">f) <u>Keine medizinische Begründung</u></p> <p data-bbox="286 1297 1144 1386">Es gibt keine medizinische Begründung, warum für Patienten, die für eine VKA-Therapie nicht geeignet sind, ein neues, separates Anwendungsgebiet ausgewiesen werden soll.</p>	Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a	Brilique gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS) ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde.	03.12.2010	A	
Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a						
Brilique gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS) ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde.	03.12.2010	A						

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abb.1 S. 2729 [13]	<p>Es ist allgemeiner medizinischer Kenntnisstand, dass Arzneimittel nicht eingesetzt werden dürfen, wenn Kontraindikationen vorliegen, die Compliance nicht gesichert ist oder wenn die erforderlichen Zielspiegel nicht zuverlässig erreicht werden können. In diesen Fällen ist ein positives Nutzen-/Risiko-Verhältnis für den Patienten nicht nachgewiesen und daher von einer Anwendung abzusehen. Es ist weder sachgerecht noch zielführend, für Patienten, die aufgrund von Kontraindikationen oder sonstigen Gründen für eine Anwendung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind, ein neues, eigenständiges Anwendungsgebiet zu generieren.</p> <p>g) <u>Keine Übereinstimmung mit den internationalen Maßstäben der evidenzbasierten Medizin</u></p> <p>In den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology werden zur Verhinderung von Schlaganfällen bei Risikopatienten (ermittelt durch den CHA₂DS₂-VaSC-Score) mit Vorhofflimmern bevorzugt neue orale Antikoagulationen wie Apixaban empfohlen, während die VKA-Therapie lediglich eine alternative Therapieoption ist. Eine Schlaganfallprävention mit Thrombozytenfunktionshemmern wie z.B. Azetylsalizylsäure (ASS) sollte denjenigen Patienten vorbehalten werden, die jegliche Antikoagulation ablehnen oder die VKA-Gabe nicht tolerieren [13].</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

Abb.1 S. 2729 [13]	<pre> graph TD AF[Atrial fibrillation] --> ValvularAF[Valvular AF] ValvularAF -- Yes --> OA[Oral anticoagulant therapy] ValvularAF -- No (i.e., non-valvular AF) --> LoneAF["<65 years and lone AF (including females)"] LoneAF -- Yes --> OA LoneAF -- No --> StrokeRisk["Assess risk of stroke (CHA2DS2-VASc score)"] StrokeRisk -- 0 --> NoAT[No antithrombotic therapy] StrokeRisk -- 1 --> OA StrokeRisk -- ≥2 --> OA OA --> BleedingRisk["Assess bleeding risk (HAS-BLED score) Consider patient values and preferences"] BleedingRisk --> NOAC[NOAC] BleedingRisk --> VKA[VKA] </pre> <p>Figure 1 Choice of anticoagulant.</p> <p>Antiplatelet therapy with aspirin plus clopidogrel, or—less effectively—aspirin only, should be considered in patients who refuse any OAC, or cannot tolerate anticoagulants for reasons unrelated to bleeding, if there are contraindications to OAC or antiplatelet therapy, left atrial appendage occlusion, closure or excision may be considered.</p> <p>Colour: CHA₂DS₂-VASc: green = 0, blue = 1, red ≥2.</p> <p>Line: solid = best option; dashed = alternative option.</p> <p>AF = atrial fibrillation; CHA₂DS₂-VASc = see text; HAS-BLED = see text; NOAC = novel oral anticoagulant; OAC = oral anticoagulant; VKA = vitamin K antagonist.</p> <p>*includes rheumatic valvular disease and prosthetic valves.</p>	
--------------------------	--	--

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>															
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Auf Basis der vorangegangenen Begründung sollte das vom pharmazeutischen Hersteller im Nutzendossier unter Kodierung „C“ reklamierte, zusätzliche Anwendungsgebiet „C“ gemäß den Vorgaben der VerfO des G-BA als Subgruppe im zulassungskonformen Anwendungsgebiet unter der Kodierung „B“ eingeordnet werden.</p>																
<p>Tab.31, Seite 77 [9]</p>	<p>Anmerkung II:</p> <p>Die unterschiedliche Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Apixaban gegenüber OAK bei Patienten < 65 Jahre und ≥ 65 Jahren ist nicht sachgerecht:</p> <p>Tabelle 31: Apixaban: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <table border="1" data-bbox="297 1007 1137 1209"> <thead> <tr> <th>Population</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> <th>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VKA-Population</td> <td>VKA (Phenprocoumon oder Warfarin)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Alter < 65 Jahre</td> <td></td> <td>Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> <tr> <td>Alter ≥ 65 Jahre</td> <td></td> <td>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td>ASS-Population</td> <td>ASS</td> <td>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</td> </tr> </tbody> </table> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; VKA: Vitamin-K-Antagonist</p> <p>Begründung:</p> <p>Es gibt bei den weit über 100 Subgruppenanalysen lediglich für einen der als patientenrelevant definierten Endpunkte einen signifikanten p-Wert des</p>	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	<p>Die Studienergebnisse zeigen eine Effektmodifikation hinsichtlich des Alters. Die EMA wertet diese Heterogenität als Zufallsbefund. Der G-BA folgt insoweit der Auffassung der EMA, als dass er eine separate Bewertung einzelner Alterskohorten als nicht geeignet ansieht. Eine mögliche Unsicherheit der Studienergebnisse hinsichtlich eines Alterseinflusses kann jedoch nicht abschließend ausgeräumt werden.</p> <p>Es findet eine Berücksichtigung dieses Sachverhaltes bei der Betrachtung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens statt.</p>
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															

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																					
<p>Tab. 26, S. 68 [9] sowie Tab. 4-93 ff, S. 123 ff [6]</p> <p>Tab. 4-114, S. 156 [9]</p>	<p>Interaktionstestes in Bezug auf Alterskategorien.</p> <p>Tabelle 4-114: Endpunkt Tödlicher Schlaganfall in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie</p> <table border="1" data-bbox="293 635 987 1023"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt Subgruppe</th> <th colspan="2">Apixaban</th> <th colspan="2">Warfarin</th> <th colspan="2">Apixaban vs. Warfarin</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Ereignisse n (%/Jahr)¹</th> <th>N</th> <th>Ereignisse n (%/Jahr)¹</th> <th>Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert</th> <th>Interaktionstest (p-Wert)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">Tödlicher Schlaganfall²</td> </tr> <tr> <td>Alle Patienten</td> <td>9120</td> <td>32 (0,189)</td> <td>9081</td> <td>54 (0,322)</td> <td>0,588 [0,379; 0,910] 0,0172</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7">Alter</td> </tr> <tr> <td><65 Jahre</td> <td>2731</td> <td>6 (0,117)</td> <td>2740</td> <td>6 (0,116)</td> <td>0,989 [0,319; 3,066]</td> <td rowspan="3">0,0226</td> </tr> <tr> <td>65-<75 Jahre</td> <td>3539</td> <td>5 (0,075)</td> <td>3513</td> <td>25 (0,382)</td> <td>0,200 [0,076; 0,522]</td> </tr> <tr> <td>≥75 Jahre</td> <td>2850</td> <td>21 (0,410)</td> <td>2828</td> <td>23 (0,455)</td> <td>0,903 [0,500; 1,631]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Bei den Patienten <65 Jahre und bei den Patienten über ≥75 Jahren zeigt sich kein Vorteil von Apixaban vs. Warfarin bei der Anzahl tödlicher Schlaganfälle, während bei der Altersgruppe 65-<75 Jahren eine signifikante niedrigere Schlaganfallrate unter Apixaban zu verzeichnen war.</p> <p>Trotz signifikanten p-Wertes des Interaktionstests überlappen sich alle Konfidenzintervalle der 3 Altersgruppen, so dass ein altersabhängiger Effekt von Apixaban gegenüber Warfarin hinsichtlich dieses Endpunktes nicht als gesicherte wissenschaftliche Erkenntnis angesehen werden kann.</p>	Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin		N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)	Tödlicher Schlaganfall²							Alle Patienten	9120	32 (0,189)	9081	54 (0,322)	0,588 [0,379; 0,910] 0,0172		Alter							<65 Jahre	2731	6 (0,117)	2740	6 (0,116)	0,989 [0,319; 3,066]	0,0226	65-<75 Jahre	3539	5 (0,075)	3513	25 (0,382)	0,200 [0,076; 0,522]	≥75 Jahre	2850	21 (0,410)	2828	23 (0,455)	0,903 [0,500; 1,631]	
Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin																																																		
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)																																																	
Tödlicher Schlaganfall²																																																							
Alle Patienten	9120	32 (0,189)	9081	54 (0,322)	0,588 [0,379; 0,910] 0,0172																																																		
Alter																																																							
<65 Jahre	2731	6 (0,117)	2740	6 (0,116)	0,989 [0,319; 3,066]	0,0226																																																	
65-<75 Jahre	3539	5 (0,075)	3513	25 (0,382)	0,200 [0,076; 0,522]																																																		
≥75 Jahre	2850	21 (0,410)	2828	23 (0,455)	0,903 [0,500; 1,631]																																																		

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																							
Tab. 19, S. 54 [9]	<p>Das IQWiG hat in einer eigenen Berechnung einen signifikanten Interaktionstest mit $p=0,042$ für den kombinierten Endpunkt (Schlaganfall, systemische Embolie, größere Blutungen und Gesamtmortalität) berechnet, indem es die Patientengruppen ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre und ≥ 75 Jahre zusammengefasst hat.</p> <p>Tabelle 19: VKA-Population: Subgruppen – Kombinationsendpunkt Schlaganfall, systemische Embolie, größere Blutungen oder Gesamtmortalität nach Alter, RCT, direkter Vergleich, Apixaban vs. Warfarin</p> <table border="1" data-bbox="286 810 1151 1289"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie Merkmal Subgruppe</th> <th colspan="2">Apixaban</th> <th colspan="2">Warfarin</th> <th colspan="2">Apixaban vs. Warfarin</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Patienten mit Ereignis n (%)^a</th> <th>N</th> <th>Patienten mit Ereignis n (%)^a</th> <th>HR [95 %-KI]</th> <th>p-Wert^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">ARISTOTLE</td> </tr> <tr> <td>Alter (Jahre)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0,042</td> </tr> <tr> <td>< 65</td> <td>2731</td> <td>228 (8,3)</td> <td>2740</td> <td>218 (8,0)</td> <td>1,05 [0,87; 1,26]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>$\geq 65^c$</td> <td>6389</td> <td>781 (12,2)</td> <td>6341</td> <td>750 (15,0)</td> <td>0,80 [0,73; 0,88]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>$\geq 65 - < 75$</td> <td>3539</td> <td>340 (9,6)</td> <td>3513</td> <td>426 (12,1)</td> <td>0,79 [0,68; 0,91]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>≥ 75</td> <td>2850</td> <td>441 (15,5)</td> <td>2828</td> <td>524 (18,5)</td> <td>0,82 [0,72; 0,93]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><i>kursive Darstellung: Subgruppen (aus primären Subgruppenanalysen), die zusammengefasst wurden; siehe auch nachfolgender Text</i></p> <p>a: alle Prozentwerte: eigene Berechnung b: Interaktionstest (bezogen auf ursprüngliche Subgruppen) c: Zusammenfassung der Gruppen $\geq 65 - < 75$ und ≥ 75, da bei paarweisem Vergleich keine Heterogenität nachweisbar war, siehe auch nachfolgender Text; alle Werte eigene Berechnung</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis</p>	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]		$\geq 65^c$	6389	781 (12,2)	6341	750 (15,0)	0,80 [0,73; 0,88]		$\geq 65 - < 75$	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]		
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]																																																				
$\geq 65^c$	6389	781 (12,2)	6341	750 (15,0)	0,80 [0,73; 0,88]																																																				
$\geq 65 - < 75$	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]																																																				

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tab. 15, S. 48 [9]</p> <p>S. 132 [14]</p>	<p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Es ist zwar richtig, dass für einige patientenrelevante Endpunkte bei Patienten <65 Jahren der Zusatznutzen von Apixaban gegenüber Warfarin nicht so stark ausgeprägt war wie bei Patienten ≥ 65 Jahren. Dies rechtfertigt jedoch nicht aufgrund eines marginal signifikanten p-Wertes bei multipler Testung ohne Adjustierung des Signifikanzniveaus, den Zusatznutzen von beträchtlich auf kein Zusatznutzen herunter zu stufen. Aus medizinischer Sicht ist es vielmehr evident, dass das Alter ein unabhängiger Risikofaktor für Schlaganfall bei Patienten mit Vorhofflimmern ist und daher ein Alter von > 65 Jahre mit 1 Score-Punkt und ≥75 Jahren mit 2 Punktes des CHA2DS2-VaSC-Scores bewertet wird [13].</p> <p>Bei mehr als 100 Subgruppen-Analysen ist es aufgrund der statistischen Zufallsverteilung wahrscheinlich, dass signifikante Interaktionstests gefunden werden. Mit der gleichen Logik hätte man das Gewicht (≤ 60 bzw. >60 kg) oder die geographische Region hinsichtlich des Endpunkts: größere Blutungen oder klinische relevante nicht größere Blutungen herausgreifen können und unterschiedliche Nutzenkategorien anwenden können.</p> <p>Das IQWiG setzt sich selbst sehr kritisch in seinem aktuellen Methodenpapier mit der Interpretation solcher Subgruppenergebnisse auseinander:</p> <p><i>Subgruppenanalysen werden in der methodischen Literatur sehr kritisch diskutiert. Die Interpretation der Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Studienebene wird im Wesentlichen durch drei Aspekte erschwert:</i></p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Kein Beweischarakter</i> • <i>Multiple Testen</i> • <i>Geringe Power</i> <p><i>Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen sollten unter Beachtung der drei oben angesprochenen Aspekte in Bewertungen einfließen und nicht das Ergebnis der primären Analyse dominieren [14].</i></p> <p>Aus diesen Gründen ist es nicht gerechtfertigt, einen Großteil der GKV-Versicherten (im Alter < 65 Jahren) aufgrund von Subgruppenanalysen eine wirksame Therapie mit Apixaban, die die Mortalität, das Schlaganfallrisiko und das Auftreten von größeren Blutungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie signifikant erniedrigt, vorzuenthalten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Auf Basis der beiden Studien (ARISTOTLE und AVERROSE) ergibt sich für Apixaban gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien für das Anwendungsgebiet „B“ ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Anwendungsgebiet „C“ ist ersatzlos zu streichen.</p>	

Literaturverzeichnis

- [1] Fachinformation Efient. 2012. (Stand: Juli 2012) <http://www.fachinfo.de>
 - [2] Global Study to Assess the Safety and Effectiveness of Edoxaban (DU-176b) vs Standard Practice of Dosing With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation (EngageAFTIMI48). 1 ed. 2013.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00781391?term=edoxaban&rank=1>
 - [3] Dossier zur Nutzenbewertung - Apixaban Modul 1; http://www.g-ba.de/downloads/92-975-208/2012-12-14_Modul1_Apixaban.pdf
 - [4] Dossier zur Nutzenbewertung - Apixaban Modul 2; http://www.g-ba.de/downloads/92-975-209/2012-12-14_Modul2_Apixaban.pdf
 - [5] Dossier zur Nutzenbewertung - Apixaban Modul 3B; http://www.g-ba.de/downloads/92-975-210/2012-12-14_Modul3B_Apixaban.pdf
 - [6] Dossier zur Nutzenbewertung - Apixaban Modul 4B; http://www.g-ba.de/downloads/92-975-212/2012-12-14_Modul4B_Apixaban.pdf
 - [7] Fachinformation Eliquis 5 mg Filmtabletten. (Stand: Februar 2013)
<http://www.fachinfo.de>
 - [8] Verfahrensordnung des G-BA; http://www.g-ba.de/downloads/62-492-667/VerfO_2012-12-06.pdf
 - [9] IQWiG-Berichte - Nr.157 - Apixaban (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V
http://www.g-ba.de/downloads/92-975-214/2013-03-27_A12-20_Apixaban-neues-AWG_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf
 - [10] Dossier zur Nutzenbewertung - Ticagrelor Modul 2; http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2/2011-06-30_Modul2_Ticagrelor.pdf
 - [11] Dossier zur Nutzenbewertung - Ticagrelor Modul 3; http://www.g-ba.de/downloads/92-975-3/2011-06-30_Modul3-A_Ticagrelor.pdf
 - [12] Fachinformation Brilique 90 mg Filmtabletten (Stand: Oktober 2012)
<http://www.fachinfo.de>
 - [13] Camm AJ, Lip GY, De CR, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012 Oct;14(10):1385-413.
 - [14] IQWiG - Allgemeine Methoden (Version 4.0 vom 23.09.2011);https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf
- Anmerkung: Die Internetzugriffe wurden jeweils am 17.04.2013 durchgeführt.

5.5 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	22.04.2013
Stellungnahme zu	Apixaban/Eliquis®
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02. April 2013 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Apixaban (Eliquis[®]). Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie VKA (Vitamin-K-Antagonisten) bei Patienten > 65 Jahren wie auch gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ASS gibt.</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt), ist Zulassungsinhaber des Arzneimittels Dabigatranetexilat (Pradaxa[®]), das für die Prävention von Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern (SPAF, Stroke Prevention in patients with Atrial Fibrillation) eingesetzt wird [1] und nimmt im Folgenden Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG.</p>	
<p>Zu 2.2 Fragestellung</p> <p>Vergleichstherapie ASS</p> <p>Der G-BA hat festgelegt, dass innerhalb des bewerteten Anwendungsgebietes SPAF unterschieden wird zwischen Patienten, die für eine Therapie mit VKA geeignet sind und Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit VKA sind. Die zweckmäßige Ver-</p>	<p>Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte auf Basis des vom pharmazeutischen Unternehmer in der Beratungsanforderung vom 19.03.2012 übermittelten Anwendungsgebietes:</p> <p>„Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1) inklusive Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind.“</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gleichstherapie wurde vom G-BA getrennt für diese beiden Populationen festgelegt (VKA bzw. ASS).</p> <p>BI sieht ASS jedoch nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung der neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) in der Indikation SPAF an. Laut den aktuellen europäischen Leitlinien zum Management des Vorhofflimmerns der European Society of Cardiology (ESC), d.h. nach dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse, hat ASS keinen relevanten Stellenwert in der primären Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) und somit auch keinen Stellenwert als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung des Zusatznutzens der NOAK in dieser Indikation [2].</p> <p>Die ESC-Leitlinien [2] stellen die maßgeblichen Leitlinien für Deutschland dar und sind u.a. unter Mitarbeit von zwei aus dem Kompetenznetz Vorhofflimmern (AFNET) stammenden Wissenschaftlern erstellt worden: Prof. Dr. Gerd Hindricks, Leipzig, und Prof. Dr. Paulus Kirchhof, Münster und Birmingham, UK. In den ESC-Leitlinien - und insbesondere ihrem Update von 2012 [3;4] - werden folgende Empfehlungen gegeben:</p> <p>Antikoagulation mit neuen oralen Antikoagulantien (NOAK), bzw. in 2. Linie auch mit VKA, wird für alle Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern empfohlen, bei denen mindestens ein weiterer, nach den Kriterien des CHA₂DS₂-VASc Score ermittelter Risikofaktor gegeben ist (CHA₂DS₂-VASc ≥ 1).</p> <p>Die Zulassung von Apixaban entspricht dieser Patientengruppe: Apixaban ist zugelassen zur „Prophylaxe von Schlaganfällen und</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Apixaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren inklusive Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind" ist:</p> <p>A für Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind: Vitamin-K-Antagonisten</p> <p>B für Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind: Acetylsalicylsäure (ASS) in der für die Indikation zugelassenen Dosierung</p> <p>In dem von der EMA erteilten Anwendungsgebiet von Apixaban ist die vom pharmazeutischen Unternehmer in einer Beratungsanforderung übermittelte Passage „inklusive Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind“ nicht enthalten. Die EMA führt demgegenüber aus, dass die vorgelegten Daten den Einschluss der Patientengruppe „Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind“ nicht stützen. European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012 [S.51; 81].</p> <p>Eine Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe „Patienten,</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<p>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)“ [5], was einem Risikoscore (CHA₂DS₂-VASc Score) von mindestens 1 entspricht (siehe Tabelle 8 aus Camm et al. 2010; [2]).</p>		<p>die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind“ erfolgt deshalb nicht.</p> <p>Die Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppe „Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind“ ist daher für diesen Beschluss nicht relevant und entfällt.</p>	
Apixaban Anwendungsgebiet	CHA ₂ DS ₂ -VASc Score gemäß ESC-Leitlinie		
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren,			
Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese,	„Stroke/TIA/thrombo-embolism“	2 points	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Symptomatische Herzinsuffizienz, \geq New York Heart Association (NYHA) Klasse 2	“Congestive Heart failure/LV dysfunction”	1 point	
Alter \geq 75 Jahre	“age \geq 75“	2 points	
Hypertonie, Diabetes mellitus	„Diabetes“	1 point	
	“Hypertension“	1 point	
<p>Tabelle 1: Gegenüberstellung Zulassung Apixaban vs. CHA₂DS₂-VASc Score gemäß ESC-Leitlinie [2]</p> <p>Die Verfasser der ESC-Leitlinie sehen die Datenlage für eine effektive Schlaganfallprävention mit ASS bei Patienten mit Vorhofflimmern als schwach an. Sie sehen ein potentiellies Schadensrisiko, da die Daten anzeigen, dass sich das Risiko für schwerwiegende Blutungen oder intrakranielle Blutungen unter ASS nicht signifikant von dem unter oralen Antikoagulantien unterscheidet, insbesondere bei älteren Patienten [3]. Sie zitieren diesbezüglich Evidenz aus mehreren randomisierten kontrollierten Studien [6-8] und einer Kohortenstudie [9]. Die deutschen Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie sehen ebenfalls keinen Stellenwert für Thrombozytenfunktionshemmer und kommen zu der Empfehlung, dass Thrombozytenfunktionshemmer auch in der Sekundärprävention nach akutem ischämischen Insult mit Vorhofflimmern nicht mehr verwendet werden sollen, sofern keine kardiologische Indikation für die Gabe vorliegt. Vielmehr sollten</p>			

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten mit ischämischem Insult oder transientser ischämischer Attacke mit Vorhofflimmern eine Antikoagulation erhalten (Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ib) [10].</p> <p>Auch internationale Leitlinien wie die amerikanische Leitlinie der American Heart Association und der American Stroke Association [11] empfehlen ASS (oder gar keine Behandlung) nur für Patienten mit sehr niedrigem Risiko (CHADS₂ Score=0), was jedoch nicht der Zulassung der NOAK entspricht.</p> <p>Das Arznei-Telegramm (AT) äußert sich in seiner Ausgabe 9/2012 ebenfalls dahingehend, dass für ASS bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern nur noch ein begrenzter Stellenwert gesehen wird [12]. Nach Diskussion der klinischen Evidenz kommen die Autoren zu dem Schluss „Für Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern ohne TIA oder Insult in der Anamnese scheint ein Nutzen von ASS somit unsicher und allenfalls begrenzt. Patienten mit TIA oder Insult profitieren zwar von ASS, jedoch eindeutig geringer als von Cumarinen“ [12].</p> <p>Aus den zuvor angeführten Gründen sieht BI ausschließlich VKA als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung der NOAK an.</p>	
<p>Zu 2.4.1.2 Subgruppenanalysen zur VKA-Population</p> <p>Subgruppen</p> <p>Unter anderem bei den Subgruppenanalysen nach Alter dichotomisiert das IQWiG datengetrieben ex-post (Alter < 65 Jahre; ≥ 65 – < 75 Jahre; ≥ 75 Jahre in Alter < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre).</p>	<p>Die Studienergebnisse zeigen eine Effektmodifikation hinsichtlich des Alters. Die EMA wertet diese Heterogenität als Zufallsbefund. Der G-BA folgt insoweit der Auffassung der EMA, als dass er eine separate Bewertung einzelner Alterskohorten als nicht geeignet ansieht. Eine mögliche Unsicherheit der Studienergebnisse hinsichtlich eines Alterseinflusses kann jedoch nicht abschließend ausgeräumt werden.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hierbei können nicht präspezifizierte Subgruppenanalysen (darunter fallen auch nachträglich für die Analyse dichotomisierte Subgruppen, die z.B. präspezifiziert mehrere Gruppen umfassten) als grundsätzlich datengetrieben angesehen werden. Interpretierbare Signifikanzaussagen lassen sich daraus nicht ableiten.</p>	<p>Es findet eine Berücksichtigung dieses Sachverhaltes bei der Betrachtung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens statt.</p>
<p>Zu 2.5.1.1. Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene</p> <p>Endpunkte intrakranielle Blutungen, hämorrhagische Schlaganfälle</p> <p>Obwohl im Abschnitt 2.4.1.1 „Gesamtergebnisse zur VKA Population“ intrakranielle Blutungen und hämorrhagische Schlaganfälle einzeln dargestellt sind, werden diese Endpunkte in der Ableitung des Zusatznutzens (im Abschnitt 2.5.1.1 „Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene“) nicht separat gewürdigt.</p> <p>Sowohl intrakranielle Blutungen (ICH) als auch hämorrhagische Schlaganfälle stellen hohe patientenrelevante Risiken dar, da diese Ereignisse mit schwerwiegenden Folgen verbunden sind, und sollten daher separat gewürdigt werden. Fang und Kollegen [13] analysierten in einer Kohortenstudie rund 15.300 Patientenjahre und identifizierten 72 intrakranielle und 98 schwerwiegende extrakranielle Blutungskomplikationen im Zusammenhang mit Warfarin. Bei Entlassung aus der stationären Behandlung hatten 76% der Patienten mit ICH schwere Behinderungen oder waren verstorben, verglichen mit 3% der Patienten mit extrakraniellen Blutungen. Die meisten Todesfälle (88%) und Behinderungen unter</p>	<p>Die Bewertung des Zusatznutzens umfasst in der Gesamtbetrachtung Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen.</p> <p>Apixaban zeigt eine gering ausgeprägte Verbesserung der Gesamtmortalität gegenüber Warfarin (HR 0,89 [95 %-KI 0,80; 1,00]; ARR 0,8 %) sowie eine ebenfalls gering ausgeprägte Verringerung von hämorrhagischen Schlaganfällen (40 (0,4 %) vs. 78 (0,9 %), Patienten mit Ereignis; HR 0,51 [0,35; 0,75]; ARR 0,5 %). Hinsichtlich der Verringerung von systemischen Embolien und ischämischen Schlaganfällen liegt kein signifikanter Unterschied vor. Größere Blutungen (intrakraniell und extrakraniell) (3,6 % vs. 5,1 %; ARR 1,5 %; HR 0,69 [0,60; 0,80]) und auch größere Blutungen anderer Lokalisation (extrakraniell, inkl. gastrointestinal) [HR 0,79 [0,68; 0,93] (3,0 % vs. 3,8 %; ARR 0,8 %) sowie klinisch relevante nicht größere Blutungen (3,5 % vs. 4,9 %; ARR 1,4 %; HR 0,70 [0,60; 0,80]) traten unter Apixaban signifikant seltener auf als unter Warfarin.</p> <p>Das Ausmaß der in der Gesamtstudie erhobenen Effekte ist aufgrund des Einflusses der TTR auf die Effektgrößen kritisch zu hinterfragen, insbesondere hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Bei Patienten mit gut eingestellten INR-Werten sind die positiven Effekte von Apixaban im Vergleich mit Warfarin in der ARISTOTLE-Studie zum Teil nicht mehr vorhanden, zum Teil in ihrer Effektgröße deutlich niedriger. Damit ist davon</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Überlebenden Warfarin-assoziiertes Blutungen waren auf ICH zurückzuführen.</p> <p>Die Reduktion der ICH durch NOAKs ermöglicht einen bestimmungsgemäßen Einsatz von Antikoagulation, da Befürchtungen, ICH iatrogen zu induzieren, gemindert werden können. Dieser Klasseneffekt der NOAKs ist eine unerwartete Erkenntnis aus den drei großen NOAK-Zulassungs-Studien (RE-LY [14;15]; ROCKET AF [16]; ARISTOTLE [17]). Die Reduktion der ICH durch die NOAK stellt einen besonderen Vorteil der NOAK gegenüber VKA dar. Selbst wenn ein NOAK in allen anderen Endpunkten mit VKA vergleichbar wäre, ist eine signifikante Reduktion der ICH für sich allein schon als patientenrelevanter Zusatznutzen zu werten.</p> <p>Aus den oben genannten Gründen sollte eine separate Betrachtung und Würdigung von hämorrhagischen Schlaganfällen und ICH erfolgen.</p>	<p>auszugehen, dass die bereits in der Gesamtstudie gering ausgeprägte Größenordnung der Endpunkte im deutschen Versorgungskontext ein gegenüber der Studie noch deutlich verringertes Ausmaß hat. Der Median der Güte der INR-Einstellung lag für Deutschland in der Studie deutlich über dem Median der Gesamtstudienpopulation.</p> <p>Auch die EMA geht in ihrem Bewertungsbericht davon aus, dass in Zentren mit guter Einstellung der VKA-Therapie die Effekte geringer ausgeprägt sind bzw. ganz verloren gehen, gegenüber den beobachteten Effekten in der Gesamtstudienpopulation.</p> <p>Zu bedenken ist des Weiteren, dass hinsichtlich der Operationalisierung des Komplexes „Blutungen“ unter „größeren Blutungen“ (intrakraniell und extrakraniell) auch hämorrhagische Schlaganfälle erfasst wurden, so dass eine Überlappung der Endpunkte bestand.</p>
<p>Zu 2.7.2.4.1 Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Heterogenität der eingeschlossenen Länder bezüglich der Qualität der VKA-Behandlung (TTR)</p> <p>Im Abschnitt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ der IQWiG-Nutzenbewertung von Apixaban stellt das Institut fest, dass die Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie auf eine „Heterogenität der eingeschlossenen Länder (auch innerhalb Europas) bezüglich der Qualität der VKA-Behandlung“ hindeuten. Das IQWiG weist in diesem Zusammenhang auf die länderspezifischen Unterschiede der Patientenzeit im therapeutischen Ziel-INR-Bereich (TTR, time</p>	<p>Die Ergebnisse dieser Studie weisen auf eine große Heterogenität der eingeschlossenen Länder (auch innerhalb Europas) bzw. Zentren bezüglich der Güte der Einstellung der für die Behandlung im VKA-Arm notwendigen Gerinnungszeit (INR-Zielbereich 2,0 bis 3,0) der VKA-Behandlung hin.</p> <p>Der Median der INR-Werte im therapeutischen Bereich von 2-3 (Time in Therapeutic Range [TTR]) lag für Deutschland in der ARISTOTLE-Studie im Warfarin-Arm bei über 70 % (die medianen TTR-Werte der einzelnen Länder lagen zwischen 46 % und 80 %)</p> <p>[Wallentin L: Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warafin at Different Levels of INR Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. European Society of Cardiology - ESC-Kongress. Paris, 27.-31. August 2011. [Stellungnahme der AkdÄ] Wallentin L: Efficacy and Safety of Apixaban</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in therapeutic range) hin und konstatiert, dass diese Größe, weil sie kein Baseline-Merkmal ist, möglicherweise durch das Therapieergebnis selbst beeinflusst wurde und daher als „subgruppenbildendes Merkmal weniger geeignet ist“. Insofern ist sie auch nicht geeignet, auf die Heterogenität der Regionen zu schließen.</p> <p>Selbst wenn signifikante Effekte der Region und/oder signifikante regionale Unterschiede in der Qualität der VKA-Versorgung vorliegen sollten, bedeutet dies nicht, dass die Studienergebnisse nicht repräsentativ für Deutschland sind. Auch in Deutschland ist die Qualität der VKA-Versorgung nicht homogen [18;19]. Bei großen internationalen multizentrischen klinischen Studien sind regionale Unterschiede zu erwarten, die sich allerdings unterschiedlich auf die Efficacy- bzw. Safety-Endpunkte auswirken können und nicht notwendigerweise das Risk-Benefit-Relation ändern. Somit erscheint eine Herabstufung der Ergebnissicherheit der ARISTOTLE-Studie nur aufgrund der o.g. Heterogenität der Ergebnisse einzelner Endpunkte der eingeschlossenen Länder nicht gerechtfertigt.</p>	<p>Compared with Warafin at Different Levels of INR Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Circulation 2013;127:2166-2176; 02.05.2013], der Median über die gesamte Studienpopulation im Warfarin-Arm lag bei 66,0 % [European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012 [S.32]].</p> <p>Die Güte der Einstellung der INR hat einen großen Einfluss auf die Ereignisraten sowohl für Blutungs- als auch thrombotische Ereignisse. Daher hat die INR-Einstellung des Kontrollarms ein hohes Potenzial für eine Effektmodifikation gegenüber Apixaban. Da die TTR nicht als patientenindividueller Wert berichtet wurde, sondern als zentrenspezifischer Wert, war eine genauere Untersuchung des Einflusses des Patientenmerkmals INR-Einstellung nicht möglich.</p> <p>Damit bleibt aufgrund der länder- bzw. zentrumsspezifischen Unterschiede unklar, inwieweit die Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie die Versorgungssituation einer Therapie mit Apixaban bzw. Vitamin-K-Antagonisten (VKA) in Deutschland adäquat abbilden.</p> <p>Eine weitere mögliche Unsicherheit im Hinblick auf eine generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse liegt bezüglich einer Effektmodifikation hinsichtlich des Alters vor. Die EMA wertet diese Heterogenität als Zufallsbefund. Der G-BA folgt insoweit der Auffassung der EMA, als dass er eine separate Bewertung einzelner Alterskohorten als nicht geeignet ansieht, eine mögliche Unsicherheit der Studienergebnisse hinsichtlich eines Alterseinflusses kann jedoch nicht abschließend ausgeräumt werden.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Gesamtbetrachtung verbleiben Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie, trotz ihrer methodischen Güte und Größe. Entsprechend dieser Unsicherheiten liegen die notwendigen Voraussetzungen für eine Heraufstufung der Aussagesicherheit einer einzelnen Studie von einem Hinweis auf einen Beleg zum Nachweis eines Zusatznutzens nicht vor.</p>
<p>Zu 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse</p> <p>Kombinationsendpunkt: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) oder systemische Embolie</p> <p>In diesem Abschnitt der IQWiG-Nutzenbewertung wird festgestellt, dass der primäre Studienendpunkt „Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) oder systemische Embolie“ nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wird. Es ist richtig, „dass das Ergebnis für diesen Endpunkt im Wesentlichen durch die Komponente Schlaganfall bestimmt wird“, jedoch wird die Wahl des kombinierten Endpunktes aus Schlaganfall jeglicher Ätiologie und systemische Embolien durch die Empfehlungen der European Medicines Agency (EMA) für das „primary efficacy outcome“ gestützt [20]. Somit ist die Wahl dieses kombinierten primären Endpunktes als dem internationalen Standard entsprechend anzusehen und sollte daher auch in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Es handelt sich insbesondere auch deshalb um einen sinnvollen, patientenrelevanten Endpunkt, da die wichtigen Nutzen-Risiko-Komponenten aus ischämischen</p>	<p><u>Kombinierter Endpunkt (primärer Endpunkt): Schlaganfall und systemische Embolien (Symptomatik)</u></p> <p>Hinsichtlich des primären Endpunktes lag für die Gesamtpopulation der ARISTOTLE-Studie ein signifikantes Ergebnis mit einem HR von 0,79 (KI 95% 0,66; 0,95) vor.</p> <p>In Quartile eingeteilte TTR-Werte der Zentren (TTRc) zeigen einen Anstieg des HR von 0,78 des 1. Quartils (TTRc < 58,1 %) auf ein HR 0,81 (TTRc >= 72,2%) des 4. Quartils. In den einzelnen Quartilen lag keine Signifikanz der Ergebnisse vor.</p> <p>In der ARISTOTLE-Studie traten weitaus mehr Schlaganfälle als systemische Embolien auf, so dass zu erwarten ist, dass das Ergebnis für diesen Endpunkt im Wesentlichen durch die Komponente Schlaganfall bestimmt wird.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen zeigt sich für Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vitamin-K-Antagonisten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine gering ausge-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Schlaganfällen und systemischen Embolien (Nutzen) und hämorrhagischen Schlaganfällen (Risiken) für die Indikation SPAF zusammengefasst werden.</p>	<p>prägte Verbesserung der Gesamtmortalität gegenüber Warfarin (HR 0,89 [95 %-KI 0,80; 1,00]; ARR 0,8 %) sowie eine ebenfalls gering ausgeprägte Verringerung von hämorrhagischen Schlaganfällen (40 (0,4 %) vs. 78 (0,9 %), Patienten mit Ereignis; HR 0,51 [0,35; 0,75]; ARR 0,5 %). Hinsichtlich der Verringerung von systemischen Embolien und ischämischen Schlaganfällen liegt kein signifikanter Unterschied vor. Größere Blutungen (intrakraniell und extrakraniell) (3,6 % vs. 5,1 %; ARR 1,5 %; HR 0,69 [0,60; 0,80]) und auch größere Blutungen anderer Lokalisation (extrakraniell, inkl. gastrointestinal) [HR 0,79 [0,68; 0,93] (3,0 % vs. 3,8 %; ARR 0,8 %) sowie klinisch relevante nicht größere Blutungen (3,5 % vs. 4,9 %; ARR 1,4 %; HR 0,70 [0,60; 0,80]) traten unter Apixaban signifikant seltener auf als unter Warfarin.</p> <p>Des Weiteren siehe auch Ausführungen zum Einwand: „Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene Endpunkte intrakranielle Blutungen, hämorrhagische Schlaganfälle“</p>
<p>Zu 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse</p> <p>Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität</p> <p>Das IQWiG hat den Endpunkt „kardiovaskuläre Mortalität“ nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Dieser Endpunkt sollte jedoch separat evaluiert werden, weil das zu bewertende Medikament kardiovaskuläre Ereignisse verhindern soll. Die Gesamtmortalität wird von anderen Todesursachen überlagert. Daher ist die Ermittlung der kardiovaskulären Mortalität mit Blick auf die</p>	<p><u>Mortalität (Gesamtüberleben)</u></p> <p>Für das Gesamtüberleben liegt für die Gesamtpopulation der ARISTOTLE-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Warfarin vor. Der statistisch signifikante Unterschied mit einem p-Wert von 0,047 wird von der EMA als borderline-Signifikanz bezeichnet. Es liegt ein Hazard-Ratio von 0,89 [KI 0,80; 1,00], [Ergebnisanteil 6,6 % vs. 7,4%] mit einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von 0,8 % vor. Es wurde keine Überlegenheit von Apixaban in den Einzelkomponenten kardiovaskuläre und nicht kardiovaskuläre Mortalität gezeigt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Indikation Schlaganfallprophylaxe spezifischer. Mit einem Anteil von 40% bilden kardiovaskuläre Erkrankungen die Haupttodesursachen in der EU [21]. Diese nehmen mit der demografischen Alterung der Gesellschaft zu [22]. Bis in das Jahr 2030 sind kardiovaskuläre Erkrankungen als Haupttodesursache in den wohlhabenden Ländern prognostiziert worden [23]. Wir halten aus diesen Gründen die separate Betrachtung des Endpunktes „kardiovaskuläre Mortalität“ für patientenrelevant.</p>	<p>In Studienzentren, in denen eine hohe TTR erreicht wurde, waren die Effekte schwächer ausgeprägt bzw. verloren. In Quartile eingeteilte TTR-Werte der Zentren (TTRc) zeigen einen Anstieg des HR von 0,81 des 1. Quartils (TTRc < 58,1 %) auf ein HR 1,04 (TTRc >= 72,2 %) im 4. Quartil. In den einzelnen Quartilen lag keine Signifikanz der Ergebnisse vor.</p> <p>European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012 [S.33;50;67;78] [Tab. E6]</p>
<p>Zu 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen</p> <p>Für das IQWiG ist die Angabe der zusätzlichen Kosten für die regelmäßigen Gerinnungskontrollen gemäß Fachinformation (7,80 € bis 10,40 € pro Jahr) plausibel. Es handelt sich um GOP 32113 „Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma“ oder die GOP 32114 „Thromboplastinzeit (TPZ) aus Kapillarblut“. Diese Kosten sind jedoch zu niedrig geschätzt. Die genannten GOP stellen Kosten bei Analyse in einer Laborgemeinschaft, d.h. einem externen Labor dar. Es fallen nur bei einem Teil der Patienten diese Kosten an. Wird die Analyse in der Praxis des behandelnden Arztes durchgeführt, kann GOP 32026 „Thromboplastinzeit bei Erbringung in der Arztpraxis des Vertragsarztes, der die Untersuchung veranlasst hat“ mit 4,70 € pro Messung (d.h. bei 12 bis 16 Messungen pro Jahr 56,40 € bis 75,20 € pro Jahr) abgerechnet werden [24]. Als dritte Alternative steht dem Patienten das Selbstmonitoring zur Verfügung. Das Arznei-Telegramm schätzt die jährlichen Kosten der Selbsttestung auf knapp 500 € pro Patient [25]. Laut Hersteller Roche Diagnostics nutzen in Deutschland rund</p>	<p>Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:</p> <p>Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechende der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.</p> <p>Für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonisten) ist es notwendig, dass eine regelmäßige Bestimmung der Thromboplastinzeit (TPZ) mindestens alle 3-4 Wochen durchgeführt wird. In der Praxis wird der TPZ als INR-Wert überwiegend aus dem Plasma bestimmt. Daher wurde für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten die GOP 32113 herangezogen. Die venöse Blutentnahme ist prinzipiell Bestandteil der ambulanten Komplexpauschale.</p> <p>Gemäß Fachinformation erfolgt die INR-Messung bei stabil eingestell-</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
160.000 Patienten die Selbstmessung. [26].	ten Patienten alle 3 - 4 Wochen. Die Berechnung der Kosten wird daher als Spanne angegeben. Die Rechenoperationen wurden mit gerundeten Zahlen hinsichtlich der Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr durchgeführt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] Boehringer Ingelheim. Fachinformation Pradaxa 150 mg Hartkapseln. Januar 213.
- [2] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2010;31(19):2369-429.
- [3] Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2012;33(21):2719-47.
- [4] Kirchhof P, Goette A, Gulba D, Hindricks G, Hohnloser SH. Kommentar zu den Leitlinien der ESC zum Vorhofflimmern. *Der Kardiologe* 6, 12-27. 2012.
- [5] Bristol-Myers Squibb, Pfizer. Fachinformation Eliquis 5 mg Filmtabletten. Februar 2013.
- [6] 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):806-17.
- [7] Mant J, Hobbs FR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9586):493-503.
- [8] Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age and Ageing* 2007;36(2):151-6.
- [9] Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: The Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *European Heart Journal* 2012;33(12):1500-1510a.
- [10] Diener HC, Weimar C. Sekundaerprophylaxe des ischaemischen Insults. In: Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.). Leitlinien für die Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 5. Auflage. 2012.
- [11] Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American stroke association. *Stroke* 2011;42(1):227-76.
- [12] Arznei-Telegramm. Insultprophylaxe bei Vorhofflimmern. ASS und CHADS₂-Score noch zeitgemäss? *Arznei-Telegramm* 43[9], 75-77. 2012.
- [13] Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med* 2007 Aug;120(8):700-5.
- [14] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009 Sep 17;361(12):1139-51.
- [15] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly Identified Events in the RE-LY Trial. *N Engl J Med* 2010 Nov 3;363(19):1875-6.
- [16] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011 Aug 10;365(10):883-91.
- [17] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011 Aug 27;365(11):981-92.

- [18] McBride D, Bruggenjürgen B, Roll S, Willich SN. Anticoagulation treatment for the reduction of stroke in atrial fibrillation: a cohort study to examine the gap between guidelines and routine medical practice. *J Thromb Thrombolysis* 2007 Aug;24(1):65-72.
- [19] Mueller S, Pfannkuche M, Breithardt G, Bauersachs R, Maywald U, Kurth A, et al. The quality of oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation. Poster presented at: ISPOR 17th Annual International Meeting; 2012 June 2-6; Washington, D.C..
- [20] 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. EMA/CHMP/450916/2012.
- [21] Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis; 2012.
- [22] Lloyd-Williams F, O'Flaherty M, Mwatsama M, Birt C, Ireland R, Capewell S. Estimating the cardiovascular mortality burden attributable to the European Common Agricultural Policy on dietary saturated fats. *Bull World Health Organ* 2008 Jul;86(7):535-541A.
- [23] Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006 Nov;3(11):e442.
- [24] Kassenaerztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 2013. GOP 32026, 32113, 32114. 2013. <http://www.kbv.de/ebm2013/EBMGesamt.htm> (letzter Zugriff 19.4.2013).
- [25] Arznei-Telegramm. Zum Kostenaspekt der Gerinnungsselbstkontrolle. *Arznei-Telegramm* 42[5], 46-47. 2011.
- [26] Roche Diagnostics. Gerinnungsselbstmanagement mit CoaguChek(R) XS. 2012. http://www.coaguchek.com/de/e-paper/pro/2012_Arztfolder_allgemein/index.html (letzter Zugriff 19.4.2013)

5.6 Stellungnahme der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie) und der GTH (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung)

Datum	23. April 2013
Stellungnahme zu	Apixaban (neues Anwendungsgebiet)
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Der Bericht zu Apixaban ist die zweite Nutzenbewertung dieses Medikamentes, jetzt aufgrund einer Erweiterung der Zulassung auf die Prophylaxe thrombembolischer Komplikationen bei Risikopatienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden Vitamin-K-Antagonisten (VKA) festgelegt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, die nicht für eine Therapie mit VKA geeignet sind, wurde Acetylsalicylsäure (ASS) bestimmt. Diese Vergleichstherapien sind identisch mit den Kontrollarmen der beiden Zulassungsstudien. Der IQWiG Bericht sieht Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten, allerdings nur bei Patienten im Alter ≥ 65 Jahre. Der IQWiG Bericht sieht ebenfalls Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Apixaban im Vergleich zu ASS.</p> <p>Apixaban ist ein wirksames Medikament mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil bei Risikopatienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern.</p> <p>Unsere Kritikpunkte am vorliegenden Bericht sind:</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprach dem Stand des Wissens zum Planungszeitpunkt der Zulassungsstudien. In Deutschland sind zwischenzeitlich konsekutiv mit Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®) zwei weitere orale Antikoagulantien in derselben Indikation zugelassen. Diese geänderte Situation wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. • Die beiden Zulassungsstudien ergeben Hinweise auf eine Überlegenheit von Apixaban in allen drei Endpunkt-Kategorien: Mortalität, Morbidität und Lebensqualität (unerwünschte Wirkungen). • Der Zusatznutzen von Apixaban in der Prophylaxe thrombembolischer Komplikationen ist deutlich höher im Vergleich zu ASS (Hazard Ratio 0,45) als im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten (Hazard Ratio 0,79). Diese Unterschiede sind im Bericht nicht abgebildet. • Die Idee einer getrennten Berechnung des Zusatznutzens für Patienten <65 Jahre ist medizinisch in keiner Weise nachvollziehbar. 	
<p>2. Einleitung</p> <p>Vorhofflimmern ist eine häufige Erkrankung. Die Prävalenz in hoch entwickelten Staaten wird auf 1,5-2,0% geschätzt. Das mittlere Alter der betroffenen Patienten ist kontinuierlich gestiegen. Es liegt zwischen 75 und 85 Jahren, mehr als 15% der über 80Jährigen sind betroffen. Vorhofflimmern ist mit einem fünffach erhöhten Risiko für einen Schlaganfall, mit einem dreifach erhöhten Risiko für eine Herzinsuffizienz und mit</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer erhöhten Mortalität assoziiert.</p> <p>Üblicherweise wird diese Erkrankung in valvuläres und in nicht-valvuläres Vorhofflimmern unterteilt, obwohl eine klare und allgemein akzeptierte Definition für die Differenzierung der beiden Formen fehlt. Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern sind diejenigen ohne Vorgeschichte einer rheumatischen Herzklappenerkrankung und ohne Herzklappenersatz.</p> <p>Das individuelle Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit Vorhofflimmern ist von einer Reihe von Risikofaktoren abhängig. Der 2001 publizierte CHADS₂ Score fasst wesentliche Risikofaktoren in einem übersichtlichen Schema zusammen: Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Alter \geq 75 Jahre, Diabetes und Schlaganfall [1]. Der CHADS₂ Score hat Defizite. Auf der Basis umfangreicherer Daten wird heute der modifizierte CHA₂DS₂-VASc Score zur Beurteilung des individuellen Risikos von Patienten mit Vorhofflimmern empfohlen [2]. Hier werden jetzt altersabhängig drei Risikogruppen unterschieden.</p> <p>Standard in der Prophylaxe kardiovaskulärer Komplikationen war bisher die prophylaktische Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten, in Deutschland in der Form von Phenprocoumon (Marcumar®) bei Risikopatienten. Die erforderliche Dosierung von Phenprocoumon ist starken interindividuellen Schwankungen unterworfen und muss regelmäßig</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>durch Kontrolle der Blutgerinnung überwacht werden. Vitamin-K-Antagonisten reduzieren das Schlaganfall-Risiko um etwa zwei Drittel. Evidenz liegt dabei für Warfarin, nicht für Phenprocoumon vor. Nur Patienten mit einer Dosierung im definierten therapeutischen Bereich profitieren von der Prophylaxe. Probleme der Therapie mit Phenprocoumon liegen vor allem in dem erhöhten Blutungsrisiko und der sorgfältigen Therapieadhärenz. Durchschnittlich liegt die Intensität der oralen Antikoagulation mit VKA zu etwa 50-60% der Zeit im therapeutischen Bereich (INR 2-3).</p> <p>Als medikamentöse Alternative wird auch Acetylsalicylsäure (Aspirin®) eingesetzt. Die Evidenz für die Wirksamkeit in der Prophylaxe des Schlaganfalls bei Patienten mit Vorhofflimmern ist relativ schwach, das Risiko für schwere Blutungskomplikationen erhöht [3].</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Der klinische Bedarf an Alternativen zur Therapie mit den Vitamin-K-Antagonisten hat zur Entwicklung neuer oraler Antikoagulantien geführt. Sie können pharmakologisch in zwei Gruppen eingeteilt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - direkte Thrombin-Inhibitoren (Dabigatran) - direkte Faktor Xa-Inhibitoren (Apixaban, Rivaroxaban). <p>Seit 2009 wurden die Ergebnisse randomisierter klinischer Studien zu allen drei oben aufgeführten Substanzen publiziert. Zugelassen sind Dabigatran (Pradaxa®), Rivaroxaban (Xarelto®) und Apixaban (Eliquis®) zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und zusätzlichen Risikofaktoren. Entsprechend den Eingangskriterien der Zu-</p>	

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
lassungsstudien wurde die Indikation auf der Basis des CHADS ₂ Score definiert.						
Tabelle 1: Orale Antikoagulation bei Risikopatienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern						
Studie	Patientenselektion	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Schlaganfall, systemische Embolie (%)	Schwere Blutung (%)
RE-LY	nach CHADS ₂ Score	Warfarin	Dabigatran 150 mg	12.098	1,69 vs 1,11 ² 0,66 ⁴ p < 0,001 Üb ⁵	3,36 vs 3,31 0,93 n. s. ³
RE-LY	nach CHADS ₂ Score	Warfarin	Dabigatran 110 mg	12.037	1,69 vs 1,53 0,91 p < 0,001 NU ⁶ n. s. Üb	3,36 vs 2,71 0,80 p = 0,003
ROCKET AF	nach CHADS ₂ Score	Warfarin	Rivaroxaban	14.264	2,42 vs 2,12 0,88 p < 0,001 NU n. s. Üb	3,45 vs 3,6 n. s.
ARISTOTLE	nach CHADS ₂ Score	Warfarin	Apixaban	18.201	1,6 vs 1,27 0,79	3,09 vs 2,13 0,69

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung*

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
					p < 0,001 NU p = 0,01 Üb	p < 0,001
AVER-ROES	nach CHADS ₂ Score, nicht geeignet für Vitamin K Antagonisten	ASS	Apixaban	5.599	3,7 vs 1,6 0,45 p < 0,001	1,4 vs 1,2 n. s.

¹ N - Anzahl Patienten; ² Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ³ n. s. - nicht signifikant; ⁴ HR – Hazard Ratio, Vorteil für neue Therapie, Vorteil für Kontrolle; ⁵ Üb – Überlegenheit; ⁶ NU – Nicht-Unterlegenheit;

Auf der Basis dieser Studiendaten wird heute eine differenzierte Prophylaxe unter Verwendung des CHA₂DS₂-VASc Score empfohlen. Danach erhalten Patienten mit einem Score von 0 keine prophylaktische antithrombotische Therapie. Bei Patienten mit einem Score ≥ 1 ohne erhöhtes Blutungsrisiko kann eine Therapie mit einem Vitamin K Antagonisten oder einem der neuen oralen Antikoagulantien eingesetzt werden. Für Patienten mit einem Score > 1 und erhöhtem Blutungsrisiko wird die Prophylaxe mit einem der neuen oralen Antikoagulantien empfohlen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Apixaban</p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Apixaban beruht auf zwei großen, randomisierten klinischen Studien [6, 7]. In der ersten Studie wurde Apixaban gegen Vitamin K Antagonisten getestet. In die zweite Studie wurden Patienten aufgenommen, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten nicht geeignet waren. Vergleichsarm war Acetylsalicylsäure (ASS). Beide Studien sind in Peer-Review-Journals veröffentlicht.</p>	
	<p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung muss dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen, es sollen Endpunktstudien vorliegen und sie soll sich in der praktischen Anwendung bewährt haben.</p>	<p>Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte auf Basis des vom pharmazeutischen Unternehmer in der Beratungsanforderung vom 19.03.2012 übermittelten Anwendungsgebietes:</p> <p>„Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1) inklusive Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der G-BA hat das IQWiG beauftragt, den Zusatznutzen von Apixaban für zwei getrennte Subgruppen zu bewerten. Die gewählten Komparatoren entsprechen den Vergleichsarmen der Zulassungsstudien. Das ist historisch korrekt. Alternative wäre eine vergleichende Nutzenbewertung gegenüber Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®). Beide Arzneimittel sind in derselben Indikation wie Apixaban zugelassen. Es ist nicht transparent, nach welchen Kriterien bei der Frühen Nutzenbewertung Komparatoren festgelegt werden.</p>	<p>Antagonisten sind.“</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Apixaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren inklusive Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind" ist:</p> <p>A für Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind: Vitamin-K-Antagonisten</p> <p>B für Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind: Acetylsalicylsäure (ASS) in der für die Indikation zugelassenen Dosierung</p> <p>In dem von der EMA erteilten Anwendungsgebiet von Apixaban ist die vom pharmazeutischen Unternehmer in einer Beratungsanforderung übermittelte Passage „inklusive Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind“ nicht enthalten. Die EMA führt demgegenüber aus, dass die vorgelegten Daten den</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Einschluss der Patientengruppe „Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind“ nicht stützen. European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012 [S.51; 81].</p> <p>Eine Bewertung des Zusatznutzens und eine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppe „Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind“ erfolgt deshalb nicht.</p> <p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet.</p> <p>In der Gesamtsicht der Evidenzlage wird die vorhandene Datenlage zu Dabigatran, Rivaroxaban bislang noch als unzureichend bewertet. Es liegen derzeit noch nicht ausreichend Erfahrungswerte im Vergleich zu anderen Medikamenten für dieses Anwendungsgebiet vor. Hinsichtlich der Kombinationsbehandlung Dipyridamol/Acetylsalicylsäure gibt es keinen Beleg dafür, dass die Mortalität reduziert wird. Zudem stehen einem Hinweis auf einen Nutzen bezüglich der Verhinderung nicht-tödlicher Schlaganfälle Hinweise auf einen Schaden durch das Auftreten von schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Blutungen, Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschten Ereignissen insgesamt</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>gegenüber. Demnach werden die oben genannte Wirkstoffe (Dabigatran, Rivaroxaban, Dipyridamol/Acetylsalicylsäure) nicht für die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Betracht gezogen. Der Wirkstoff Clopidogrel wurde aufgrund der Verordnungseinschränkungen durch die AM-RL, Anlage III nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Die beste Evidenz liegt nach Einschätzung des G-BA für Vitamin-K-Antagonisten vor. Für die im Anwendungsgebiet beschriebenen Patienten stellen Vitamin-K-Antagonisten die Standardtherapie dar. Folglich werden anhand der vorliegenden Evidenz für Vitamin-K-Antagonisten diese Wirkstoffe als zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet angesehen.</p>
	<p>4. 2. Patienten-relevante Endpunkte</p> <p>Patienten-relevante Endpunkte lassen sich formal in drei Kategorien einordnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamt-Überlebenszeit • Morbidität • Lebensqualität, einschl. Nebenwirkungen <p>4. 2. 1. Mortalität</p> <p>Die Mortalität unter Therapie mit Apixaban war signifikant niedriger</p>	<p>Mortalität (<i>Gesamtüberleben</i>)</p> <p>Für das Gesamtüberleben liegt für die Gesamtpopulation der ARISTOTLE-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Warfarin vor. Der statistisch signifikante Unterschied mit einem p-Wert von 0,047 wird von der EMA als borderline-Signifikanz bezeichnet. Es liegt ein Hazard-Ratio von 0,89 [KI 0,80; 1,00], [Ergebnisanteil 6,6 % vs. 7,4%] mit einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von 0,8 % vor. Es wurde keine Überlegenheit von Apixaban in den Einzelkomponenten kardiovaskuläre und nicht kardiovaskuläre Mortalität gezeigt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	als mit Vitamin-K-Antagonisten (3,52 vs 3,94, p=0,047), auch niedriger aber nicht signifikant im Vergleich zu ASS (3,5 vs 4,44, p=0,07).	In Studienzentren, in denen eine hohe TTR erreicht wurde, waren die Effekte schwächer ausgeprägt bzw. verloren. In Quartile eingeteilte TTR-Werte der Zentren (TTRc) zeigen einen Anstieg des HR von 0,81 des 1. Quartils (TTRc < 58,1 %) auf ein HR 1,04 (TTRc >= 72,2 %) im 4. Quartil. In den einzelnen Quartilen lag keine Signifikanz der Ergebnisse vor European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012 [S.33;50;67;78] [Tab. E6].
	<p>4. 2. 2. Morbidität</p> <p>Ziel der prophylaktischen Therapie von Patienten mit Vorhofflimmern ist die Verhinderung von Morbidität durch thrombembolische Endpunkte. Entsprechend waren die zusammengesetzten Endpunkte der Zulassungsstudien die Verhinderung von Schlaganfall oder Embolien.</p> <p>Die Rate schwerer thrombembolischer Ereignisse liegt unter VKA Prophylaxe bei etwa 2%, höher bei Verwendung von ASS. Mit Apixaban wurde sowohl im Vergleich zu VKA als auch zu ASS eine Überlegenheit erreicht. Im Vergleich zu ASS lag die Verminderung des Relativen Risikos mit 0,45 unterhalb der in der Methodik des</p>	<p><u>Kombinierter Endpunkt (primärer Endpunkt): Schlaganfall und systemische Embolien (Symptomatik)</u></p> <p>Hinsichtlich des primären Endpunktes lag für die Gesamtpopulation der ARISTOTLE-Studie ein signifikantes Ergebnis mit einem HR von 0,79 (KI 95% 0,66; 0,95) vor.</p> <p>In Quartile eingeteilte TTR-Werte der Zentren (TTRc) zeigen einen Anstieg des HR von 0,78 des 1. Quartils (TTRc < 58,1 %) auf ein HR 0,81 (TTRc >= 72,2%) des 4. Quartils. In den einzelnen Quartilen lag keine Signifikanz der Ergebnisse vor [European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012 [S.34 Tab.E6]].</p> <p>In der ARISTOTLE-Studie traten weitaus mehr Schlaganfälle als systemische Embolien auf, so dass zu erwarten ist, dass das Er-</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	IQWiG festgelegten Schwelle von 0,5 für Arzneimittel mit einem erheblichen Zusatznutzen. Diese Bewertung findet sich in der Zusammenfassung des IQWiG Berichtes nicht.	<p>Ergebnis für diesen Endpunkt im Wesentlichen durch die Komponente Schlaganfall bestimmt wird.</p> <p><u>Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) (Symptomatik)</u></p> <p>Für den Endpunkt Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Warfarin vor (HR 0,79 [KI 0,65; 0,95], ARR 0,6% [Ergebnisanteil 2,2 % vs. 2,8%]. Der Unterschied zugunsten von Apixaban war 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]; ARR 0,5 %).</p> <p>Hinsichtlich des Auftretens ischämischer Schlaganfälle sowie Schlaganfälle unbekannter Ursache lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.</p> <p>Für den Endpunkt zu Behinderung führender Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und Warfarin (HR=0,84; 95%-KI [0,58; 1,20]).</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Weitere Endpunkte: Systemische Embolien, Myokardinfarkt, TIA (Symptomatik)</u></p> <p>Für die jeweiligen Endpunkte systemische Embolien, Myokardinfarkt, TIA liegen kein statistisch signifikanten Unterschiede vor.</p> <p><u>Vergleich zu ASS</u></p> <p>Eine Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe „Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind“ erfolgt deshalb nicht.</p>
	<p>4. 2. 3. Lebensqualität und Nebenwirkungen</p> <p>Dominierende Komplikation von Antikoagulantien sind schwere Blutungen. Vor allem cerebrale Blutungen können zu schweren, dauerhaften Beeinträchtigungen der betroffenen Patienten führen. Die Rate schwerer Blutungen liegt unter VKA bei 3-4%.</p> <p>Unter Apixaban traten signifikant weniger – insbesondere intrazerebrale - Blutungen als unter VKA Therapie auf. Im Vergleich zu ASS war der Unterschied nicht signifikant.</p>	<p><u>Blutungsereignisse (Nebenwirkungen)</u></p> <p>Sowohl größere Blutungen (3,6 % vs. 5,1 %; ARR 1,5 %; HR 0,69 [0,60; 0,80]) als auch klinisch relevante nicht größere Blutungen (3,5 % vs. 4,9 %; ARR 1,4 %; 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 %; ARR 2,9 % HR 0,68 [0,61; 0,75]).</p> <p>In der Gesamtbewertung verblieb beim kombinierten Blutungsendpunkt hinsichtlich relevanter Effektmodifikation ein Beleg für eine</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Getrennte Erhebungen zur Lebensqualität wurden in den beiden Zulassungsstudien nicht durchgeführt.</p>	<p>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; 0,75]); 5,9 % vs. 7,8 %; ARR = 1,9 %).</p> <p>Hinsichtlich größerer Blutungen zeigt sich, dass in Studienzentren in denen eine bessere INR Kontrolle vorhanden war für Apixaban numerisch günstigere Effekte vorliegen, gleichwohl die Effekte in diesen Zentren geringer sind als in Zentren mit einer schlechten INR Kontrolle.</p> <p>In Zentren, unterteilt in Quartile der INR-Werte, liegen signifikante Unterschiede nur für die Zentren vor, in denen die INR-Kontrolle unterhalb des Median lag (INR-Kontrolle < 1. Quartil [HR 0,44 (KI 95%: 0,27 – 0,72); INR-Kontrolle \geq 1. Quartil bis < Median [HR 0,60 (KI 95%: 0,47 – 0,76)]. Es liegen keine signifikanten Unterschiede mehr vor für Zentren, in denen die INR-Kontrolle oberhalb des Median lag (INR-Kontrolle \geq Median bis < 3. Quartil [HR 0,87 (KI 95%: 0,70 – 1,08; INR-Kontrolle \geq 3. Quartil [HR 0,70 (KI 95%: 0,48 – 1,03)])</p> <p>[European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012; [S. 54 Tab S3 und S. 67]].</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zu bedenken ist, dass hinsichtlich der Operationalisierung des Komplexes „Blutungen“ unter „größeren Blutungen“ (intrakraniell und extrakraniell) auch hämorrhagische Schlaganfälle erfasst wurden, so dass eine Überlappung der Endpunkte bestand.</p> <p>Für größere Blutungen anderer Lokalisation (extrakraniell, inkl. gastrointestinal) lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Apixaban vs. Warfarin mit einem HR von 0,79 vor (3,0 % vs. 3,8 %; ARR 0,8 %; HR 0,79 [0,68; 0,93]).</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Therapieabbrüche wegen (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse</u></p> <p>Für die Rate an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis ergab sich in der um die Blutungsereignisse bereinigte Auswertung aus der Stellungnahme von BMS [schriftlichen Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Pfizer Deutschland GmbH]</p> <p>ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Apixaban (HR = 0,96 [95%-KI 0,93; 0,99]; 78,4 % vs. 79,2 %; ARR = 0,8%), während es für die SUE (HR = 0,97 [95%-KI 0,92 bis 1,02]) und Abbrüchen wegen UE (HR = 0,91 [95%-KI 0,80 bis 1,04]) keine Unterschiede gab. Für die Therapieabbrüche wegen SUE lag ein signifikanter Vorteil für Apixaban mit einem HR von 0,806 (ARR =</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasenforschung*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>0,6 %) vor.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p>Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ARISTOTLE nicht erhoben. Es lagen daher keine verwertbaren Daten zu diesem Endpunkt vor.</p> <p><u>Vergleich zu ASS</u></p> <p>Eine Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe „Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind“ erfolgt deshalb nicht.</p>
	<p>4. 3. Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland</p> <p>Etwa 40% der Patienten in der ARISTOTLE- und etwa 45% der Patienten in der AVERROES-Studie wurden in Europa behandelt. Eine differenzierte Auswertung für in deutschen Zentren behandelte Patienten liegt nicht vor.</p>	<p>Die Ergebnisse der ARISTOTLE Studie weisen auf eine große Heterogenität der eingeschlossenen Länder (auch innerhalb Europas) bzw. Zentren bezüglich der Güte der Einstellung der für die Behandlung im VKA-Arm notwendigen Gerinnungszeit (INR-Zielbereich 2,0 bis 3,0) der VKA-Behandlung hin. Die medianen TTR-Werte (Time in Therapeutic Range [TTR]) der einzelnen Länder in der ARISTOTLE-Studie lagen zwischen 46 % und 80 %.</p> <p>[Wallentin L: Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warafin at Different Levels of INR Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Circulation 2013;127:2166-2176]</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Güte der Einstellung der INR hat einen großen Einfluss auf die Ereignisraten sowohl für Blutungs- als auch thrombotische Ereignisse. Daher hat die INR-Einstellung des Kontrollarms ein hohes Potenzial für eine Effektmodifikation gegenüber Apixaban. Da die TTR nicht als patientenindividueller Wert berichtet wurde, sondern als zentrenspezifischer Wert, war eine genauere Untersuchung des Einflusses des Patientenmerkmals INR-Einstellung nicht möglich.</p> <p>Damit bleibt aufgrund der länder- bzw. zentrumsspezifischen Unterschiede unklar, inwieweit die Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie die Versorgungssituation einer Therapie mit Apixaban bzw. Vitamin-K-Antagonisten (VKA) in Deutschland adäquat abbilden.</p>
	<p>4. 4. Analyse von Subgruppen</p> <p>In dem Bericht zu Apixaban finden sich Analysen zu Subgruppen, auch bezüglich einer Auftrennung in Patienten < 65 und ≥ 65 Jahre. Eine derartige Einteilung ist willkürlich. Gerade im Hinblick auf eine Langzeitbehandlung wie bei der prophylaktischen Antikoagulation von Patienten nicht-valvulärem Vorhofflimmern ist der Wert einer derartigen Untergruppenbildung nicht nachvollziehbar. Die Zulassungsstudien waren nicht auf den Nachweis von Unterschieden in diesen entsprechend kleineren Subgruppen ausgelegt.</p>	<p>Die Effektmodifikation hinsichtlich des Alters wird als mögliche Unsicherheit im Hinblick auf eine generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse angesehen.</p> <p>Die EMA wertet diese Heterogenität als Zufallsbefund. Der G-BA folgt insoweit der Auffassung der EMA, als dass er eine separate Bewertung einzelner Alterskohorten als nicht geeignet ansieht, eine mögliche Unsicherheit der Studienergebnisse hinsichtlich eines</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zudem findet sich das Alter als integraler etablierter Risikofaktor im CHADS₂ bzw. CHA₂DS₂-VASC-Score, so dass bei Patienten unter 65 Jahren – verglichen mit Älteren - zusätzliche altersunabhängige Risikofaktoren vorliegen müssen, um die Indikation zur Antikoagulation zu stellen. Die Indikationsstellung anhand dieser Scores basiert auf einem altersunabhängigen gleichwertigen Risiko bei identischer Punktzahl. Eine Risiko-Nutzen-Bewertung sollte unseres Erachtens auch die jeweilige Lebenserwartung der Patientengruppe berücksichtigen. Gerade bei jüngeren Patienten sind thromboembolische Schlaganfälle oder zerebrale Blutungen mit zu befürchtenden residuellen Defektzuständen qualitativ und ökonomisch besonders relevant.</p> <p>Die Berechnungen innerhalb der Frühen Nutzenbewertung sollten sich auf sinnvolle Fragestellungen beschränken.</p>	<p>Alterseinflusses kann jedoch nicht abschließend ausgeräumt werden.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 285:2864–2870, 2001. [PMID: 11401607](#)
2. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 137:263–272, 2010. [DOI: 10.1378/chest.09-1584](#)
3. Camm A, Lip GYH, de Caterina R 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. *Eur Heart J* 33:2719-2747, 2012. [DOI: 10.1093/eurheartj/ehs253](#)
4. Conolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361: 1139-1151, 2009. [PMID: 19717844](#)
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al.: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365: 883-891, 2011. [DOI: 10.1056/NEJMoa1009638](#)
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al.: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365: 981-992, 2011.
7. Conolly SJ, Eikelboom J, Campbell Joyner C et al.: Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 364: 806-817, 2011. [DOI: 10.1056/NEJMoa1007432](#)

5.7 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	23.04.2013
Stellungnahme zu	Apixaban/Eliquis®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Am 01.01.2013 hat für Apixaban mit dem Handelsnamen Eliquis® ein Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V begonnen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02.04.2013 die entsprechende „Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (nach § 2 Abs. 2 VerfO des G-BA); Wirkstoff: Apixaban (neues Anwendungsgebiet); nach § 2 Abs. 2 VerfO des G-BA“ im Internet veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Die Novartis Pharma GmbH ist ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V, da sie eine zugelassene Substanz (Certoparin) vertreibt, die im Wettbewerb zum bewerteten Arzneimittel steht.

Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V nimmt die Novartis Pharma GmbH zu sieben Punkten Stellung wie folgt:

- 1) Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie,
- 2) Bewertung des Gesamtzusatznutzens,
- 3) Umgang mit potentiellen Effektmodifikatoren,
- 4) Methode zur Ableitung des Zusatznutzens,
- 5) Berücksichtigung des Zusatznutzen bei der Reduktion unerwünschter Ereignisse,
- 6) Forderung zur Darstellung der Effektmodifikatoren,
- 7) Beleg für Zusatznutzen basierend auf einer Studie.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Das Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) bezieht sich bei der Bewertung auf zwei Patientengruppen, die entsprechend der Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet wurden. Dies sind zum einen die Patientengruppe, die mit Vitamin K-Antagonisten behandelt werden kann und die Population, die für eine Therapie mit Vitamin K-Antagonisten nicht geeignet sind.</p> <p>Bei der Bewertung der DPP4-Hemmer hat es der G-BA abgelehnt, für Patienten mit einer ausgeprägten Niereninsuffizienz, die aufgrund der Kontraindikation weder mit Metformin noch mit Sulfonylharnstoffen behandelt werden können, andere DPP4-Hemmer als zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen.</p> <p>Das Einsatzgebiet von Apixaban lautet nach 4.3 der Fachinformation (1): „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).“</p> <p>Der Einsatz bei Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin K-Antagonisten nicht geeignet sind, ist im beschriebenen Einsatzgebiet von Apixaban nicht explizit vorgesehen.</p> <p>Es ist damit nicht nachvollziehbar und inkonsistent, wie der G-BA</p>	<p>Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte auf Basis des vom pharmazeutischen Unternehmer in der Beratungsanforderung vom 19.03.2012 übermittelten Anwendungsgebietes:</p> <p>„Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1) inklusive Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind.“</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Apixaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren inklusive Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind" ist:</p> <p>A für Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind:</p> <p>Vitamin-K-Antagonisten</p> <p>B für Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind:</p> <p>Acetylsalicylsäure (ASS) in der für die Indikation zugelassenen Dosierung</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Bildung von Subpopulationen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien bei unterschiedlichen Indikationen vornimmt und begründet.</p>	<p>In dem von der EMA erteilten Anwendungsgebiet von Apixaban ist die vom pharmazeutischen Unternehmer in einer Beratungsanforderung übermittelte Passage „inklusive Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind“ nicht enthalten. Die EMA führt demgegenüber aus, dass die vorgelegten Daten den Einschluss der Patientengruppe „Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind“ nicht stützen.</p> <p>European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Apixaban (Eliquis); EMA/641505/2012; First published 20.12.2012 [S.51; 81].</p> <p>Eine Bewertung des Zusatznutzens und eine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppe „Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind“ erfolgt deshalb nicht.</p>
<p>2) Bewertung des Gesamtzusatznutzens</p> <p>Auf S. 13 nimmt das IQWiG eine „Verrechnung“ des Zusatznutzens in einzelnen Segmenten zu einem Gesamtzusatznutzen vor. Diese „Verrechnung“ beruht weder auf Methoden der evidenzbasierten Medizin, noch auf sonstigen internationalen Standards, unterliegt dem Risiko der Willkür und bildet zudem nicht die Relevanz der Endpunkte für betroffene Patienten ab.</p>	<p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Apixaban im oben genannten neuen Anwendungsgebiet gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Apixaban nicht abgestellt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3) Umgang mit potentiellen Effektmodifikatoren</p> <p>Bei der Bewertung befasst sich das IQWiG extensiv mit der Analyse und Bewertung der potentiellen Effektmodifikatoren (siehe beispielhaft S.33).</p> <p>So stellt die Patientenpopulation unter 65 Jahren nur einen kleineren Teil der Studienpatienten (ca. 30%). Damit geht einher, dass bei diesen Patientenpopulationen die Fallzahl der betrachteten Endpunkte potentiell schon aus statistischen Gründen nicht mehr ausreicht, um eine statistische Signifikanz zu erreichen. Basierend auf dem Mangel einer Signifikanz und einem statistisch nicht-signifikanten, umgekehrten Effekt sieht das IQWiG einen Zusatznutzen in dieser Patientenpopulation als nicht belegt an (siehe S. 61). Dies ist nicht angemessen, da eine höhere Zahl an unterschiedlichen Ausprägungen eines Effektmodifikators unmittelbar die Wahrscheinlichkeit reduziert, eine statistische Signifikanz für die nach den einzelnen Ausprägungen unterschiedenen Effekten aufrechtzuerhalten. Dies soll an einem Beispiel illustriert werden. Bei der Aufteilung Patienten in zwei Body mass index (BMI)-Gruppen bis einschließlich 30 kg/m² bzw. darüber, wäre es noch denkbar, dass eine Signifikanz für einen Endpunkt besteht. Werden jedoch 4 BMI-Gruppen gebildet nach bis 25, bis 30, bis 35 kg/m² und über 35 kg/m², wird sich diese Signifikanz wahrscheinlicher für den gleichen Endpunkt verlieren. Im ersteren Fall würde das IQWiG, eine als ausreichend angesehene Größe des beobachteten Effekts unterstellt, einen Zusatznutzen attestieren, im zweiten Falle nicht, obwohl die gleichen Studiendaten zu</p>	<p>Die <u>Effektmodifikation hinsichtlich des Alters</u> wird als mögliche Unsicherheit im Hinblick auf eine generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse angesehen.</p> <p>Die EMA wertet diese Heterogenität als Zufallsbefund. Der G-BA folgt insoweit der Auffassung der EMA, als dass er eine separate Bewertung einzelner Alterskohorten als nicht geeignet ansieht, eine mögliche Unsicherheit der Studienergebnisse hinsichtlich eines Alterseinflusses kann jedoch nicht abschließend ausgeräumt werden.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Grunde liegen und der Effekt in seiner Größenordnung vergleichbar sein kann. Analog kann man die Klassifizierung nach Alter anführen und zu gleichen Ergebnissen kommen. Daher kann eine Berücksichtigung der Effektmodifikatoren allenfalls dann vorgenommen werden, wenn es einen statistisch signifikanten Mindernutzen in einer der Populationen gibt: Selbst dies ist wegen des Problems des multiplen Testens massiv in Frage zu stellen, wenn man berücksichtigt, dass in diesem Dossier 25 Effektmodifikatoren betrachtet wurden.</p> <p>Bei der Betrachtung der geographischen Region im Rahmen der Analyse von Effektmodifikation fasst das IQWiG die Regionen Nordamerika und Europa sowie Asien-Pazifik und Lateinamerika zusammen. Die Begründung dieses Vorgehens nicht nachvollziehbar und deshalb fragwürdig. Grundlage sowohl des Blutungsrisikos als auch der Wirksamkeit ist das Erreichen der INR. Entsprechend Tabelle 34 des IQWiG Berichts könnte man unserer Auffassung nach aufgrund vergleichbarer Werte vielmehr Nord- und Lateinamerika und Europa mit der Region Asien-Pazifik zusammenzufassen.</p>	
<p>4) Methode zur Ableitung des Zusatznutzens</p> <p>In Tabelle 26 leitet das IQWiG das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene nach einer nicht international anerkannten Methode der evidenzbasierten Medizin ab. Die Wahl der angewendeten Grenzen der Konfidenzintervalle für die Klassifizierung des Zusatznutzens ist nicht hinlänglich begründet und damit will-</p>	Siehe Einwand 2 der Stellungnahme von Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kürlich. Hier verweisen wir auf die Dokumentation der schriftlichen Stellungnahmen in Rahmen des Verfahrens nach §35a, SGB V zur frühen Nutzenbewertung von Ticagrelor (siehe „Zusammenfassende Dokumentation“ zum Verfahren).</p>	
<p>5) Berücksichtigung des Zusatznutzen bei der Reduktion unerwünschter Ereignisse</p> <p>Das IQWiG bezeichnet die Ergebnisse zu UEs, SUEs und Therapieabbrüchen wegen UEs als nicht verwertbar, da es zu Doppelzählungen von Endpunkten kommt. Dies ist nicht angemessen, da dies in vielen Indikationen der Fall ist (Exazerbationen in der COPD, Schübe in der Multiplen Sklerose, kardiovaskuläre Ereignisse bei der koronaren Herzerkrankung, Knochenfrakturen bei der Osteoporose etc.). Eine „Bereinigung“ der unerwünschten Ereignisse um Doppelzählungen ist nicht statthaft, da dies dem konservativen, in der IQWiG Methodik zur Nutzenbewertung sowie den Vorgaben zur Dossiererstellung gemäß G-BA Verfahrensordnung Kap. 5 Anlage II geforderten „Intention-to-treat“ Ansatz widerspricht. (s. IQWiG Methodenpapier 4.0 (2), Verfahrensordnung des G-BA). Die unerwünschten Ereignisse sind daher zusätzlich zu den anderen Endpunkten zu berücksichtigen.</p>	<p>Die Endpunkte unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche wegen (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse werden im Beschluss dargestellt.</p> <p>Für die Rate an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis ergab sich in der um die Blutungsereignisse bereinigte Auswertung aus der Stellungnahme von BMS₉ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Apixaban (HR = 0,96 [95%-KI 0,93; 0,99]; 78,4 % vs. 79,2 %; ARR = 0,8%), während es für die SUE (HR = 0,97 [95%-KI 0,92 bis 1,02]) und Abbrüchen wegen UE (HR = 0,91 [95%-KI 0,80 bis 1,04]) keine Unterschiede gab. Für die Therapieabbrüche wegen SUE lag ein signifikanter Vorteil für Apixaban mit einem HR von 0,806 (ARR = 0,6 %) vor.</p>
<p>6) Forderung zur Darstellung der Effektmodifikatoren</p> <p>In Tabelle 32 wird dargestellt, welche Konsequenzen die Forderung des G-BA hat, dass Subgruppen, die a priori im Studienpro-</p>	<p>Die Forderung der Darstellung der Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte ist angemessen und dient der Vollständigkeit der Ergebnisdarstellung in dem der Öffentlichkeit zu-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tokoll definiert waren, im Dossier darzustellen sind. Dort sind für die VKA-Population 25 gruppierende Variablen dargestellt. Am Ende hat sich das IQWiG im Bericht vor allem mit den Faktoren Alter, Gewicht, Nierenfunktion, geografische Region und CHADS₂-Summenscore befasst (s. 77/78 des IQWiG Berichts). Schlüsse für das Ausmaß des Zusatznutzens zieht das IQWiG lediglich aus der Altersklassifizierung und selbst dies ist kritisch zu sehen (s.o.). Im Sinne eines „lernenden Systems“ besteht hier Handlungsbedarf: Der Aufwand für die Bereitstellung von Informationen, die letztendlich für die Bewertung keine Relevanz haben, sollte reduziert werden.</p>	<p>gänglichen Dossier. Der pharmazeutische Unternehmer kann in Folge im Dossier die Relevanz der Subgruppen diskutieren.</p>
<p>7) Beleg für Zusatznutzen basierend auf einer Studie</p> <p>Auf S. 94 beschreibt das IQWiG seine Forderung, dass für die Ableitung eines Nutzenbelegs mindestens 2 Studien mit konsistenten Ergebnissen gefordert werden. Der pU hat in diesem Dossier zwei große klinische Studien mit 18.201 bzw. 5.598 Patienten vorgelegt. Das IQWiG verweist bei der Negierung des Belegs lediglich auf das Methodenpapier 4.0, begründet aber nicht in transparenter und hinreichender Weise, welche expliziten Gründe hier ausschlaggebend sind. So war für die Zulassungsbehörden das Vorliegen einer Studie anscheinend ausreichend. Die Hürden, die so für das Erreichen eines Belegs zu überwinden sind, sind unverhältnismäßig und faktisch nicht zu überwinden.</p>	<p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird auf Basis der ARISTOTLE-Studie in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial der ARISTOTLE-Studie war sowohl auf Studienebene als auch für alle betrachteten Endpunkte, zu denen Daten aus der Studie vorlagen, niedrig.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Studie weisen jedoch auf eine große Heterogenität der eingeschlossenen Länder (auch innerhalb Europas) bzw. Zentren bezüglich der Güte der Einstellung der für die Behandlung im VKA-Arm notwendigen Gerinnungszeit (INR-Zielbereich 2,0 bis 3,0) der VKA-Behandlung hin. Die medianen TTR-Werte (Time in Therapeutic Range [TTR]) der einzelnen Länder in der ARISTOTLE-Studie lagen zwischen 46 % und 80 %.</p> <p>[Wallentin L: Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warafin at Different Levels of INR Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Circulation 2013;127:2166-2176]</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Güte der Einstellung der INR hat einen großen Einfluss auf die Ereignisraten sowohl für Blutungs- als auch thrombotische Ereignisse. Daher hat die INR-Einstellung des Kontrollarms ein hohes Potenzial für eine Effektmodifikation gegenüber Apixaban. Da die TTR nicht als patientenindividueller Wert berichtet wurde, sondern als zentrenspezifischer Wert, war eine genauere Untersuchung des Einflusses des Patientenmerkmals INR-Einstellung nicht möglich.</p> <p>Damit bleibt aufgrund der länder- bzw. zentrumsspezifischen Unterschiede unklar, inwieweit die Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie die Versorgungssituation einer Therapie mit Apixaban bzw. Vitamin-K-Antagonisten (VKA) in Deutschland adäquat abbilden.</p> <p>Eine weitere mögliche Unsicherheit im Hinblick auf eine generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse liegt bezüglich einer Effektmodifikation hinsichtlich des Alters vor. Die EMA wertet diese Heterogenität als Zufallsbefund. Der G-BA folgt insoweit der Auffassung der EMA, als dass er eine separate Bewertung einzelner Alterskohorten als nicht geeignet ansieht, eine mögliche Unsicherheit der Studienergebnisse hinsichtlich eines Alterseinflusses kann jedoch nicht abschließend ausgeräumt werden.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung verbleiben Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie, trotz ihrer methodischen Güte und Größe. Entsprechend dieser Unsicherheiten liegen die notwendigen Voraussetzungen für eine Heraufstufung der Aussagesicherheit einer einzelnen Studie von einem Hinweis auf einen Beleg zum Nachweis eines Zusatznutzens nicht vor.</p> <p>AVERROES Studie:</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe „Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind“ und damit der AVERROES Studie erfolgt nicht.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- (1) Bristol-Myers Squibb, Pfizer. Fachinformation Eliquis 5 mg Filmtabletten. 2013.
- (2) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden 4.0. Stand: 2011 September 23; URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf (abgerufen am 22. Apr 2013).

5.8 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	23.04.2013
Stellungnahme zu	Apixaban/Eliquis®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Am 02. April 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Apixaban (Eliquis®) zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter \geq 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II) mit Warfarin oder Phenprocoumon als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) geeignet sind (VKA-Population) bzw. Acetylsalicylsäure für Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten nicht geeignet sind (ASS-Population), veröffentlicht. Hierbei kommt das IQWiG in seiner Gesamtschau zum Ergebnis, dass für Patienten $>$ 65 Jahre in der VKA-Population sowie für die gesamte ASS Population ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vorliegt. In der VKA-Population sieht das IQWiG bei Patienten $<$ 65 Jahre keinen Beleg für einen Zusatznutzen.</p> <p>Für beide Patientengruppen lagen Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtmortalität, Morbidität (unterschiedlich operationalisierte Schlaganfälle, systemische Embolien, Myokardinfarkte, transitori-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sche ischämische Attacken) und Nebenwirkungen (unterschiedliche Blutungen, Unerwünschte Ereignisse, Schwere Unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen) sowie kombinierte Endpunkte (Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache), SE, größere Blutungen oder Mortalität) aus jeweils einer direkt vergleichenden, randomisiert kontrollierten Zulassungsstudie vor (VKA-Population ARISTOTLE und ASS-Population AVERROES) . In der VKA-Population waren die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, Schlaganfallhäufigkeit (wobei das IQWiG bei beiden Endpunkten einen Effektmodifikator sah und den Effekt auf Patienten > 65 Jahre bezieht) und Nebenwirkungen – Blutungsereignisse sowie für den kombinierten Endpunkt „Kombinierter Endpunkt Schlaganfall“, SE, größere Blutungen oder Mortalität statistisch signifikant zugunsten von Apixaban. In der ASS-Population zeigte sich bei der Gesamtmortalität für Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied, bei Schlaganfällen und systemischen Embolien ebenfalls unabhängig vom Alter. Nebenwirkungen – Blutungsereignisse traten unter Apixaban hier zahlenmäßig häufiger auf, aber nicht statistisch signifikant, wobei sich eine Effektmodifikation in Abhängigkeit von den Risikofaktoren – gemessen am CHADS2-Score – zeigte. Auch für den kombinierten Endpunkt (Schlaganfall, SE, größere Blutungen oder Mortalität) waren die Ergebnisse in der ASS-Population statistisch signifikant zugunsten von Apixaban.</p> <p>Das IQWiG ist auch hier den Weg der Nutzen-Risiko-Abwägung nach seiner eigenen, nicht in der internationalen Evidenz-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>basierten Medizin etablierten Methode gegangen. Es hat bei allen Endpunkten nach Effektmodifikatoren gesucht und diese angesetzt, auch wenn sie teilweise p-Werte über 0,05 aufwiesen (Hinweis auf Effektmodifikation). Es scheint so, als ob das IQWiG seine aus der Vergangenheit bekannten Versuche, signifikante Effekte auf Gesamtzielpopulationsebene mithilfe von Effektmodifikatoren zu relativieren, wieder intensiviert. Darüber hinaus moniert es, dass bei der ARISTOTLE Studie unklar sei, ob die je nach Land sehr unterschiedlichen Ergebnisse die Effekte einer Apixaban-Therapie in Deutschland adäquat abbilden. Bei der AVERROES Studie wiederum, ob die Ergebnisse auf alle Patienten unabhängig von ihrem jeweiligen Komplikationsrisiko übertragbar seien. Festzuhalten gilt, dass die Suche nach Effektmodifikatoren zielführend sein sollte und nur solche für die frühe Nutzenbewertung Konsequenzen mitbringen sollten, bei welchen der p-Wert das Signifikanzniveau erreicht. Darüber hinaus ist bei großen internationalen, als Multicenterstudien durchgeführten, klinischen Studien zu erwarten, dass gewisse Kontextfaktoren einen Einfluss auf das Ergebnis nehmen können, allerdings sind die entsprechenden Studienprotokolle auch so verfasst, dass die externe Validität gewährleistet werden kann, sodass die Zweifel des IQWiG unbegründet bleiben.</p>	
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Helmut Ostermann, Klinikum der Universität München) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	
<p>2.1 Kurzfassung und 2.2 Fragestellung in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens sowie 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse</p> <p>In der VKA-Population zeigen sich im Rahmen einer Subgruppenanalyse des IQWiG Hinweise auf eine Effektmodifikation im Endpunkt Gesamtmortalität (p=0,116) sowie im Endpunkt Schlaganfallhäufigkeit (p=0,062) beim Merkmal Alter. Die festgestellten Hinweise auf Effektmodifikation aus Subgruppenanalysen über 3 Altersgruppen für Endpunkte “systemische Embolie” und “Myokardinfarkt” ergeben sich laut IQWiG keine weiteren Konsequenzen für die Nutzenbewertung. Bei untersuchten Endpunkten zum Themenkomplex Blutungen zeigen sich keinerlei Signale für eine</p>	<p>Die <u>Effektmodifikation hinsichtlich des Alters</u> wird als mögliche Unsicherheit im Hinblick auf eine generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse angesehen.</p> <p>Die EMA wertet diese Heterogenität als Zufallsbefund. Der G-BA folgt insoweit der Auffassung der EMA, als dass er eine separate Bewertung einzelner Alterskohorten als nicht geeignet ansieht, eine mögliche Unsicherheit der Studienergebnisse hinsichtlich eines Alterseinflusses kann jedoch nicht abschließend ausgeräumt werden.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Effektmodifikation durch das Alter.</p> <p>In der Gesamtschau verbleibt nach der Auffassung des IQWiG für die VKA-Population im Alter <65 Jahre lediglich ein positives Ergebnis zugunsten von Apixaban hinsichtlich des Themenkomplexes Blutungen. Die statistisch signifikanten Vorteile von Apixaban vs. Warfarin in der Gesamtpopulation für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität und Schlaganfallhäufigkeit werden für die Gesamtbeurteilung nicht aufgegriffen. Hierfür reichen für IQWiG offensichtlich die vorliegenden Hinweise zum statistischen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,20$. Dies ist aus Sicht des vfa nicht nachvollziehbar, da die Ergebnissicherheit für die Effektmodifikation für eine Negierung des Nutzens für die Gesamtpopulation nicht ausreichend ist. Das IQWiG schlägt in eigenen „Allgemeinen Methoden“ (Version 4.0, S. 140) einen folgenden Umgang mit Ergebnissen aus Subgruppenanalysen vor: „Liegt mindestens ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Subgruppen vor, so werden neben dem Gesamteffekt auch die einzelnen Subgruppenergebnisse berichtet. Liegt ein Beleg für unterschiedliche Effekte in den Subgruppen vor, so werden die Ergebnisse aller Subgruppen nicht zu einem gemeinsamen Effektschätzer gepoolt.“ Bezüglich des Themenkomplexes Blutungen schreibt das Institut in der vorliegenden Nutzenbewertung zudem auf S. 43, dass zur Vermeidung falscher Subgruppenaussagen es sinnvoll erscheint, „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.“</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auf S. 75 der vorliegenden Nutzenbewertung stellt das IQWiG fest, dass das pharmazeutische Unternehmen eine Vielzahl von Subgruppenanalysen vorgelegt hat und hierbei (mit Verweis auf die Methoden des Instituts) die Problematik des multiplen Testens zu berücksichtigen wäre. Ferner schreibt das IQWiG: „Um das Auftreten zufälliger statistisch signifikanter Effekte zu vermeiden, wurde im Rahmen dieser Bewertung eine Auswahl vorrangig zu betrachtender Subgruppenmerkmale und patientenrelevanter Endpunkte getroffen (...)“. Nach Auffassung des vfa bleibt die Problematik des multiplen Testens insbesondere auch für die Vielzahl von Subgruppenanalysen des IQWiG bestehen, die zu einem hohen Verzerrungspotenzial in der Gesamtbewertung führen.</p> <p>In diesem Zusammenhang ist auch auf die aktuellen Methoden des NICE (Guide to the methods of technology appraisal, 2013) hinzuweisen. Das NICE verweist ausdrücklich auf die erhöhte Unsicherheit durch das multiple Testen bei mehrfachen Subgruppenanalysen. Eine Stratifizierung in den Entscheidungen des Appraisal Committee auf bestimmte Subgruppen der Population kommt zudem nur in Betracht, wenn eine klare Evidenz für eine Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale vorliegt. Im Rahmen einer Gesamtbewertung zählt laut NICE neben einer klinischen und biologischen Plausibilität des Subgruppeneffekts insbesondere die Stärke der Evidenz für solche Subgruppenunterschiede. Dies bestärkt nach Auffassung des vfa die Frage, inwiefern das Vorgehen des IQWiGs im Rahmen seines Umgangs mit Subgruppenanalysen den internationalen methodischen Stan-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dards der Evidenz-basierten Medizin entspricht.</p> <p>Bei der Bestimmung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens verwendet das IQWiG seine im Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 vorgestellte und erläuterte Methodik. Hinsichtlich der Kritikpunkte hierzu verweist der vfa auf seine dem G-BA bereits vorliegende Stellungnahme zur Nutzenbewertung A11-02. Darüber hinaus gilt es einen weiteren Punkt zum Vorgehen des IQWiG anzumerken, der sich mit der Art und Weise der „Saldierung“ von positiven und negativen Effekten befasst. So kategorisiert das IQWiG in Abschnitt 2.5 beispielsweise für die ASS-Population drei positive Effekte: 1) Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Schlaganfall); dies spiegelt sich auch im Endpunkt „zur Behinderung führende Schlaganfälle“ wider; 2) Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Systemische Embolie); 3) Hinweis auf einen Zusatznutzen / geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Schlaganfall, SE, größere Blutungen oder Mortalität) und stellt diese einem negativen Effekt gegenüber: Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: gering (Komplex Blutungen) um in seiner Gesamtschau zu folgendem Ergebnis zu gelangen: „...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 Blutun-</p>	<p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Apixaban im oben genannten neuen Anwendungsgebiet gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Apixaban nicht abgestellt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gen). 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“. Weiter merkt das IQWiG an, dass sich bei Betrachtung der potenziellen Effektmodifikatoren Alter und Schweregrad (operationalisiert als CHADS2-Score) keine Änderungen ergeben und dass sich spezifisch für die Altersgruppe ≥ 65 Jahre sogar zusätzlich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität ergebe. Selbst bei Anwendung der Klassifizierungsmethode des IQWiG, welcher der vfa nicht folgt, stellt sich die Frage bei der Herleitung einer Gesamtaussage zum vorliegenden Zusatznutzen nach einer additiven bzw. summarischen Betrachtung. Fügt man vereinfachend die Nutzensaussagen in Form einer „Saldierung“ zusammen (was dem Vorgehen des IQWiG entspricht, wie Tabelle 30: Positive und negative Effekte aus der Bewertung: Apixaban vs. ASS – Betrachtung der Ergebnisse der Gesamtpopulation zu entnehmen ist), so ergeben sich endpunktbezogen diesem Vorgehen folgend 3 x ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und zusätzlich für die Subpopulation der Altersgruppe ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen (Mortalität) auf der Seite der positiven Effekte versus 1 x Hinweis auf einen größeren Schaden mit geringem Ausmaß. Selbst unter einer äußerst konservativen Annahme, welche nicht vom vfa geteilt wird, dass die negativen Effekte (1 x Hinweis für geringen Schaden) einen be-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>trächtlichen endpunktbezogenen Zusatznutzen nivellieren würden (das hieße, dass Schadensaspekte trotz geringerer Einstufung – hier „gering“ – einen Zusatznutzen mit höherer Einstufung – hier „beträchtlich“ – aufwiegen), verblieben weiter 2 x Hinweis auf endpunktbezogenen beträchtlichen Zusatznutzen und 1 x Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. So erklärt sich nach Auffassung des vfa auch die Feststellung des Herstellers, einen Beleg (aufgrund der Studiengröße) auf einen erheblichen Zusatznutzen (aufgrund mehrerer endpunktbezogener positiver Effekte mit beträchtlichem Zusatznutzen) für diese Zielpopulation geltend zu machen. Im IQWiG Vorgehen wird nicht additiv „saldiert“, was aber zwangsweise zu einer systematischen Benachteiligung von Innovationen führt, für welche sich nach Berücksichtigung positiver und negativer Effekte für mehrere Endpunkte ein Zusatznutzen ergibt, der auch zu einer Heraufstufung des Zusatznutzens in der Gesamtschau führen könnte. In Anbetracht dieser Tatsache erscheint der Kommentar des IQWiG, dass es nicht in diesem Fall sachgerecht sei, das Ausmaß von beträchtlich auf gering herabzustufen deplatziert, denn bei dieser Konstellation an endpunktbezogenen Zusatznutzen ist nach Auffassung des vfa eher von einer Heraufstufung auszugehen, als eine potenzielle Herabstufung überhaupt in Erwägung zu ziehen. Die Frage nach der additiven Betrachtung der endpunktbezogenen Zusatznutzenaussagen und einer möglichen Heraufstufung im Rahmen der Gesamtschau des Zusatznutzens ist somit unabhängig vom IQWiG Vorgehen zu klären, da bis dato systematisch aufgrund von negativen Effekten (Nebenwirkungsendpunkte) sowohl beim IQWiG als auch beim G-BA herabgestuft wurde, allerdings bei Vorliegen</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mehrerer positiver Effekte auf Ebene einer Zusatznutzenkategorie (hier beispielsweise „beträchtlich“) nie heraufgestuft wurde. Für das IQWiG Vorgehen hieße dies, dass über die getroffenen Werturteile zu den unterschiedlichen Endpunkten (implizite Endpunktgewichtungen) hinaus, die mithilfe der in der Annahme des Hypothesenshifts einfließenden relativen Effektschätzer und der daraus hergeleiteten oberen Konfidenzintervalle als Schwellenwerte für die Zusatznutzenklassifizierung operationalisiert werden, ein weiteres Werturteil in seine Betrachtung einfließt, nämlich die höhere Gewichtung negativer Effekte im Rahmen seiner endpunktbezogenen „Saldierung“ zur Gesamtschau des Zusatznutzens, die daraus ersichtlich wird, dass additiver Zusatznutzen durch negative Effekte (sogar geringeren Ausmaßes) relativiert bzw. nivelliert wird.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Apixaban

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Mai 2013
von 11.20 Uhr bis 12.57 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Neugebauer
Herr Dr. Krekler
Herr Dr. Sommer (nicht anwesend)
Herr Dr. Muschaweck

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Deutschland GmbH:**

Herr Leverkus
Herr Dr. Lüke

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Dr. Wille
Herr Dr. Paulides

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Herr Dr. Kunze
Herr Dr. Pater

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Müller
Herr Dr. Hankowitz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Hastedt
Herr Dr. Raming

Angemeldeter Teilnehmer für die **Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. (GTH):**

Herr Dr. Klamroth

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Eichele

Frau Hohmann

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Dintsios

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.20 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren im Rahmen eines frühen Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V. Es geht um den Wirkstoff Apixaban, der für ein neues Anwendungsgebiet zugelassen worden ist und jetzt entsprechend bewertet werden soll. Es geht hier konkret um die Prophylaxe bei Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit einem oder mehreren Risikofaktoren.

Dem heutigen mündlichen Anhörungs- und Stellungnahmeverfahren liegt eine Nutzenbewertung des IQWiG vom 27. März 2013 zugrunde, die zu differenzierten Ergebnisvorschlägen kommt, die selbstverständlich für den G-BA nicht bindend sind, aber natürlich die Basis für die heutige mündliche Anhörung bilden. Das IQWiG hat bei der VKA-Population bei Patienten unter 65 Jahren keinen Zusatznutzen gesehen, bei Patienten über 65 Jahren den Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Es hat außerdem bei der ASS-Population für die gesamte Zielpopulation einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen als Ergebnisvorschlag gemacht.

Im Stellungnahmeverfahren – ich verkürze das jetzt auf das Wesentliche, weil wir ja über die einzelnen Punkte noch sprechen – haben sich der pharmazeutische Unternehmer und andere im Wesentlichen gegen die Herabstufung der Ergebnissicherheit von Beleg auf Hinweis in der Nutzenbewertung des IQWiG gewandt. Des Weiteren wird vorgetragen, dass es sich in den Fällen, in denen das IQWiG einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gesehen hat, durchaus lohnt, über die Fragestellung zu diskutieren, ob hier nicht statt eines beträchtlichen Zusatznutzens sogar ein erheblicher Zusatznutzen gegeben sei, weil eben bei einer Vielzahl von Patientinnen und Patienten ganz schwerwiegende Komplikationen vermieden und sogar die Zahl der Todesfälle reduziert werden können.

Im Zuge der heutigen Diskussion werden wir uns über die Frage zu unterhalten haben, in welcher Breite und in welchem Umfang die sicherlich unstrittig in dem Wirkstoff und mit dem Wirkstoff gegebenen Vorteile Patienten zugutekommen, also wie groß die Gruppe derjenigen ist, die jetzt von den absoluten Vorteilen des Wirkstoffes profitieren können. Wir wissen – und das ist ja auch sehr breit diskutiert worden –, da die Ergebnisse sehr abhängig von der jeweiligen Vergleichstherapie sind, dass es durchaus lohnenswert ist, über die Frage zu diskutieren: Wie und in welchem Umfang kann die Überlegenheit bei gut eingestellten Patienten quantifiziert werden? Das sind zwei, drei fachliche Gesichtspunkte, auf die wir heute unser Augenmerk richten sollten. Die AkdÄ hat sich hierzu ja auch sehr umfänglich eingelassen.

Ich begrüße der guten Ordnung halber fürs Protokoll die Teilnehmer an der heutigen Anhörung, als da sind Herr Neugebauer, Herr Dr. Krekler, Herr Dr. Sommer und Herr Dr. Muschaweck von Bristol-Myers Squibb, Herr Leverkus von Pfizer, dann Herr Dr. Wille und Herr Dr. Paulides von der AkdÄ, Herr Dr. Kunze und Herr Dr. Pater von Bayer Vital, Herr Dr. Müller und Herr Dr. Hankowitz von Daiichi Sankyo, Frau Dr. Hastedt und Herr Dr. Raming von Boehringer Ingelheim, Herr Dr. Klamroth von der GTH, Herr Professor Dr. Wörmann von der DGHO, Frau Dr. Eichele und Frau Hohmann von Novartis, Herr Dr. Dintsios und Herr Dr. Rasch vom vfa. – Herzlich willkommen zur heutigen Anhörung.

Im Stellungnahmeverfahren haben Stellungnahmen abgegeben zum einen Bristol-Myers Squibb mit Datum vom 23.04., zum anderen die AkdÄ, ebenfalls mit Datum vom 23.04.,

Bayer Vital mit Datum vom 19.04., Daiichi mit Datum vom 22.04., Boehringer ebenfalls mit Datum 22.04., die DGHO mit Datum vom 23.04., Novartis und der vfa ebenfalls mit Datum vom 23.04.

Der guten Ordnung halber, und damit sei des Vorspruchs auch Genüge getan, weise ich darauf hin, dass wir heute Wortprotokoll führen. Also bitte jeweils den Namen nennen und das Mikrofon benutzen, damit die Stenografen das entsprechend mitschreiben können. Mein Vorschlag wäre: Wir machen eine kurze Einleitungsrunde. Ich vermute, Sie, Herr Neugebauer, möchten beginnen, indem Sie vielleicht aus Ihrer Sicht die wesentlichen Punkte Ihrer Kritik an der Bewertung des IQWiG oder an anderen Stellungnahmen darstellen; dann sollten wir die Einzelpunkte diskutieren. Bitte nicht alles vorlesen. Das ist zwar spannend, aber wir haben es gelesen. – Herr Neugebauer, Sie haben das Wort, bitte.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Sehr geehrter Herr Hecken! Meine Damen und Herren! Vielleicht vorab fürs Protokoll noch eine kurze Richtigstellung. Herr Dr. Sommer ist heute nicht da; dafür ist Herr Dr. Lüke da.

Herr Hecken (Vorsitzender): Lüke statt Sommer, okay.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Also erst einmal vielen Dank, dass wir die Gelegenheit heute nutzen können. Es ist ja im Verfahren eine Gelegenheit, wo wir als Unternehmen noch mal kurz Stellung nehmen können zu der Bewertung, die im Vorfeld durch das IQWiG durchgeführt worden ist. Wir begrüßen das sehr und freuen uns heute auf den Austausch und auch darauf, dass wir Ihre Fragen beantworten können, aber auch darauf, dass wir heute Gelegenheit bekommen haben, hier unsere Argumente noch einmal vorzutragen.

Herr Hecken, Sie haben es gerade angesprochen: Ich möchte nicht komplett die Stellungnahme durchgehen. Ich möchte ganz gerne zwei Punkte herausgreifen, die für uns wichtig sind und über die wir uns vielleicht heute unterhalten sollten.

Das wäre zum einen die Bewertung des Berichtes bei den Patienten unter 65 Jahren, die VKA-geeignet sind. Da würde ich ganz gerne kurz auf die medizinische Sichtweise eingehen, dann sozusagen auf die zulassungsbehördliche und auch noch einmal auf die methodische.

Als Zweites würde ich ganz gerne auf den Punkt der Ergebnissicherheit bei der Bewertung der Aspirin-AVERROES-Studie bei uns eingehen, und zwar für die VKA-ungeeigneten Patienten, wenn Sie damit einverstanden sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Wunderbar. – Dann würde ich gerne auf den ersten Punkt, den ich gerade angesprochen habe, kurz eingehen, nämlich die medizinische Sichtweise, und zwar bei Patienten unter 65, VKA-geeignet. In den vorliegenden Dossierbewertungen wurde die Patientenpopulation unter 65, basierend auf einem Hinweis auf die Heterogenität der Patientenpopulation unter 65, gesondert ausgewertet, und zwar wurde sie mit der Population über 65 verglichen. Dieses Vorgehen ist aus unserer Sicht statistisch korrekt; da wollen wir auch nichts kritisieren. Allerdings ist die hieraus gefolgerte Bewertung bzw. die Aberkennung eines Zusatznutzens für diese Patientenpopulation nicht mit einer medizinischen Rationale, zumindest aus unserer Sichtweise, gestützt worden, wie sie beim Hinweis – und das muss man so sagen – auf Heterogenität normalerweise gefordert wird.

Dann möchten wir auf die zulassungsrechtliche Sichtweise eingehen: Bereits im Zulassungsverfahren zu ELIQUIS® sind mögliche Rationalen diskutiert worden, warum die Wirksamkeit von ELIQUIS® bei Patienten unter 65 Jahren anders als bei Patienten über 65 Jahren sein könnte. Die EMA ist an der Stelle nach Erwägung aller Punkte zu dem Ergebnis gekommen, dass es sich hierbei um einen Zufallsbefund handelt. Wir wollen das ganz gerne in diesem Rahmen hier noch einmal erwähnen.

Aus methodischer und statistischer Sicht verhält es sich so: Folgt man der Argumentation der vorliegenden Dossierbewertung, dann muss man sich dennoch die vorgenommene Abwägung aus unserer Sicht noch einmal genauer ansehen. Das IQWiG kennt zwar für den Endpunkt bzw. den Komplex „Blutungen“ einen Zusatznutzen für Patienten < 65 mit dem Ausmaß beträchtlich an, aber gleichzeitig – und das ist für uns das Entscheidende – empfindet das IQWiG Unsicherheit, was die Verwertbarkeit der Endpunkte „unerwünschte Ereignisse“ und „schwere unerwünschte Ereignisse“ sowie „Therapieabbruch bei unerwünschten Ereignissen“ angeht. Im vorliegenden Bericht wird argumentiert, dass sogenannte Zielereignisse wie Schlaganfälle, Blutungen, Myokardinfarkt etc. sowohl als Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkt gezählt wurden – soweit in Ordnung –, aber es wurde auch kritisiert, dass wir die unerwünschten und schweren unerwünschten Ereignisse mit hineingenommen haben. Hierzu ist wichtig zu wissen, dass sowohl die Darstellung als auch die Erhebung der unerwünschten Ereignisse und der schweren unerwünschten Ereignisse rechtsverbindlich in einer sogenannten GCP-Verordnung geregelt sind. Dieser Regelung sind wir wie auch Pfizer in der Kooperation Pfizer/BMS gefolgt. Es ist für uns zumindest nicht ganz nachvollziehbar, wieso in der Bewertung nicht auf der Endpunktebene „unerwünschte Ereignisse“ und „schwere unerwünschte Ereignisse“ auf die Vorteile von Apixaban eingegangen wurde. Das vielleicht zu dem ersten Punkt.

Wenn wir uns dahin gehend die im vorliegenden Bericht geäußerte Unsicherheit bezüglich eines Schadenspotenzials noch einmal anschauen, dann sehen wir dafür keine Gründe.

Erstens. Der beträchtliche Zusatznutzen bei Patienten < 65 betrifft bereits Blutungsendpunkte und somit wichtige Schadensereignisse.

Zweitens. Die im Dossier dargelegten Vorteile von ELIQUIS® in Bezug auf unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen stützen diesen Befund auch noch einmal.

Drittens – und das ist für uns der allerwichtigste Punkt, den ich noch einmal besonders unterstreichen möchte – bestätigt eine vollständige Reanalyse, die wir für die unerwünschten Ereignisse, die schweren unerwünschten Ereignisse und bei den Therapieabbrüchen durchgeführt haben, eindeutig den Vorteil von ELIQUIS® im Vergleich zu Warfarin, und zwar nicht nur für Patienten der Altersgruppe < 65 mit signifikantem Ergebnis für die Therapieabbrüche, sondern insbesondere – und ich betone *insbesondere*, meine Damen und Herren – für die gesamte Patientenpopulation, für die Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind.

Ich fasse kurz zusammen: Aus diesem Grund sehen wir somit die vorgenommene Subgruppenbildung als nicht ausreichend begründet an; sie wurde ja bereits auch von der EMA bewertet. Darüber hinaus konnte die vorgenommene Saldierung – und das ist für uns wichtig – von belegtem und beträchtlichem Zusatznutzen mit einer Hypothese über *mögliche* Schadensszenarien durch die durchgeführte Reanalyse mit signifikanten Vorteilen von Apixaban widerlegt werden. Ich glaube, das ist das Entscheidende an dieser Stelle: Wir haben diese Reanalyse gefahren. Über diese würden wir heute noch einmal gerne mit Ihnen sprechen.

Auf den zweiten Punkt, was das Aspirin angeht, würde ich gerne in der Diskussion kurz eingehen.

Vielen Dank, dass Sie mir die Zeit gegeben haben, hier ein paar Worte einleitend zu sagen. Ich freue mich auf eine sehr gute Diskussion mit Ihnen, wo wir vielleicht die Argumente noch einmal austauschen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Neugebauer. – Ich frage die Bänke und das IQWiG: Haben Sie Fragen oder Erwidernungen? – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank für die Ausführungen. Vielleicht zunächst einmal zu den Subgruppenanalysen. Die Subgruppenanalysen, die Sie vorgelegt haben und die wir entsprechend ausgewertet haben, sind ja Teil Ihres geplanten Programmes gewesen. Wir haben aus den von Ihnen vorgelegten Subgruppenanalysen, die über 90 Seiten umfassen, schon inhaltlich, denke ich, sinnvoll eine Auswahl getroffen – sehr stark zusammengeschnürt; man hätte noch viel mehr Subgruppenanalysen-Aussagen treffen können. Wir sehen eben alleine in der Altersgruppe unter 65 gegenüber der Altersgruppe über 65 konsistent Unterschiede in wichtigen Endpunkten. Das hat eben dazu geführt, dass wir aus unserer Sicht tatsächlich unterschiedliche Aussagen zu den Subgruppen fassen müssen. Das ist auch nicht medizinisch inplausibel, dass man sagt, dass gegebenenfalls bei älteren Patienten die Steuerung mit den Vitamin-K-Antagonisten schwieriger ist, und aus dem Grunde sich in dieser Patientengruppe tatsächlich gegebenenfalls ein Vorteil von Apixaban zeigt – so sind ja die Studiendaten –, bei jüngeren Patienten eventuell aber nicht. Das erst einmal zu der, sage ich einmal, Herkunft der Subgruppenanalysen – die sind also Teil Ihres Studienprogramms gewesen – und eben unserer Bewertung des Ganzen.

Das, was man in den entsprechenden und entscheidenden Endpunkten sieht, ist eben auch nicht nur ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Sie haben ja gerade von einem Hinweis gesprochen. Das ist nur zum Teil richtig. Zum Beispiel für den kombinierten Endpunkt sehen Sie einen Beleg, wenn Sie diese Grenzen ansetzen wollen, mit $p = 0,05$, also nicht nur einen Hinweis. Sie sehen aber insbesondere auch in all diesen Endpunkten eine sogenannte qualitative Interaktion, sprich: In der Altersgruppe unter 65 dreht sich die Effektrichtung um. Sie haben also nicht allein vom Effektschätzer her einen Vorteil von Apixaban, sondern Sie haben numerisch sogar eine Unterlegenheit von Apixaban – nicht statistisch signifikant; wir sprechen ja auch nicht von einem geringeren Nutzen von Apixaban in dieser Gruppe. Aber Sie haben eben nicht nur diesen Interaktionstest, sondern damit tatsächlich auch eine qualitative Interaktion und das konsistent über mehrere Endpunkte, sodass wir es für gerechtfertigt halten, hier von unterschiedlichen Ergebnissen in diesen Altersgruppen zu sprechen.

Mit Ihren Analysen zu den unerwünschten Ereignissen bestätigen Sie im Grunde genommen genau das, was wir beschrieben haben. Wir haben ja beschrieben: Es sind Szenarien denkbar, wo die statistische Signifikanz alleine durch dieses Erfassen solcher Ereignisse gegeben ist, die auch spezifisch erfasst wurden, bis hin zu einer Umkehr. Aber das waren verschiedene Szenarien, die wir benannt haben. Das, was Ihre Analysen zeigen, ist, dass die statistische Signifikanz genau bei dieser sekundären Analyse nicht mehr gegeben ist, sowohl für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als auch für Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Das zeigen Ihre Analysen, dass in der Gesamtgruppe keine statistische Signifikanz mehr gegeben ist. Sie führen dann noch mal nachträglich Subgruppenanalysen durch. Allerdings sind diese alle ohne Heterogenität. Insofern wundert mich an der

Stelle, dass Sie eine einzelne Aussage zu einer Subgruppe treffen von unter 65, ohne dass Sie dann Heterogenität nachgewiesen haben. Das widerspricht allem, was Sie vorher gesagt haben.

Ich habe eine konkrete Nachfrage zu diesen Analysen der unerwünschten Ereignisse. Sie haben jetzt eine Vielzahl von Daten vorgelegt, aber überhaupt keine Ausführungen zur Methodik dieser Analysen gemacht. Können Sie die Methodik dieser nachträglichen Analysen beschreiben?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Muschaweck.

Herr Dr. Muschaweck (Bristol-Myers Squibb): Die Ergebnisse aus der Reanalyse, die Sie ansprechen, zeigen sehr wohl in der Patientenpopulation unter 65 signifikante Vorteile für die Endpunkte „Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“ und „Therapieabbrüche wegen schwerer unerwünschter Ereignisse“. Insofern ist also dort diese angesprochene Effektumkehr nicht zu sehen. Sie haben natürlich vollkommen recht: Die Ergebnisse unter 65 sind nicht mehr signifikant, was die Überlegenheit für die rein unerwünschten Ereignisse und schweren unerwünschten Ereignisse angeht.

Zur Methodik übergebe ich an Herrn Leverkus.

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Herr Kaiser, können Sie spezifizieren, was Sie jetzt mit Methodik meinen, wo Sie da Probleme sehen?

Herr Dr. Kaiser: Sie beschreiben, dass Sie die Ereignisse herausgerechnet haben. Meine Frage ist genau: Wie war die Methodik? Also, wie sind Sie da vorgegangen? Wie haben Sie die Ereignisse identifiziert? Wie haben Sie die mit den unerwünschten Ereignissen übereingebracht, die Sie dann herausgerechnet haben? Also einfach die entsprechende Beschreibung. Das mag ja einfach gewesen sein, aber es fehlt dazu jegliche Aussage in Ihrer Stellungnahme.

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Okay, das können wir sicherlich noch einmal nachliefern. Aber im Prinzip ist es ja so, wie man es normalerweise bei einer Analyse von unerwünschten Ereignissen macht: Man hat in dem Datensatz Ereignisse drin, die mit einem gewissen Code „flagged“ sind und die werden halt nach einem gewissen Code zusammengefasst. Bei der Analyse werden jetzt im Prinzip die Ereignisse, die diese Events beschreiben, nicht mehr „flagged“, sodass die nicht mehr mitgezählt werden. – Oder?

Herr Dr. Kaiser: Das wäre eine Möglichkeit. Sie machen also einen inhaltlichen Abgleich. Gehen wir zum Beispiel einmal von Blutungen aus: Da sagen Sie, Sie nehmen – auf welcher Ebene dieser Erhebung auch immer – alle beschreibenden Begriffe, die zu Blutungen führen könnten, und rechnen sie heraus. Sie können natürlich auch eine Methodik anwenden, wo Sie eins zu eins versuchen, diese Ereignisse übereinzubringen, die Sie an anderer Stelle erhoben haben – sprich: konkrete Patientenummern mit konkretem Ereignistag –, also, dass Sie sicher sind, dass Sie ein konkretes Ereignis aus der Erhebung unerwünschter Ereignisse auch wirklich herausnehmen, das Sie an anderer Stelle erfasst haben. Denn es kann ja sein, dass Sie bestimmte Blutungsereignisse, die Sie bei dem konkreten Blutungs-endpunkt erfasst haben, mit einem Term in der Erfassung unerwünschter Ereignisse belegt haben – das ist ja das Übliche, das kennen Sie aus der Studiendurchführung –, der auf den ersten Blick nicht unbedingt zu einem Blutungsereignis führen würde.

So, wie Sie es beschrieben haben, ist es unsicher, ob all diese Ereignisse tatsächlich herausgerechnet wurden. Wenn man aber einen Eins-zu-eins-Abgleich der Patienten mit den Ereignissen und Tagen macht, dann wird es sicherer. Deswegen meine Nachfrage nach der Methodik. Man kann es auf die eine oder andere Art und Weise machen, aber es wird nirgendwo beschrieben, wie Sie es gemacht haben.

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): In der Regel ist es halt so, dass eine Rekonkiliation zwischen der Wirksamkeits- und der Safety-Datenbank stattfinden sollte, dass dort keine Widersprüche mehr stattfinden. Eigentlich müssten die Datenbanken identisch sein. Aber das können wir noch einmal im Detail prüfen. Ich glaube, wir haben eine Liste.

Herr Dr. Muschaweck (Bristol-Myers Squibb): Ja. Nur noch der Hinweis: Im Anhang unserer schriftlichen Stellungnahme haben wir selbstverständlich aus Transparenzgründen eine vollständige Liste aller noch verbleibenden Events aufgelistet. Das sind noch einmal weit über 250 Seiten, wo tatsächlich auf Eventbasis – also nicht nur Husten, Schnupfen, Heiserkeit – das gesamte Spektrum transparent dargelegt wird.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Wir werden es aber nachliefern.

Herr Dr. Muschaweck (Bristol-Myers Squibb): Genau.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Auch ich habe eine klärende Rückfrage an Sie als Unternehmer zu der Problematik der Doppelterfassung; ich weiß nicht, ob Herr Leverkus oder Herr Neugebauer sie beantwortet. Es geht darum: Sie hatten ja richtig darauf hingewiesen, dass nach GCP-Verordnung eben unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet werden müssen und dass man da auch nicht zu diesem Zeitpunkt sozusagen bestimmte Ereignisse nicht berichten kann. Diese Problematik der Doppelterfassung von Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten ist ja eine, die sich in mehr oder minder großem Ausmaß in vielen Studien stellt, dass etwas, was man anguckt, um die Wirksamkeit zu beurteilen, gleichzeitig auch ein unerwünschtes Ereignis ist. Jetzt ist die Frage: Es gibt ja ein Instrument, mit dem man vorab, wenn man eine Studie plant, bestimmte Ereignisse aus der Berichtspflicht herausnehmen kann: Disease-related Events. Ist da etwas in dieser Hinsicht geschehen, oder haben Sie sozusagen, wie eben berichtet, im Nachgang versucht, diese Ereignisse zu identifizieren?

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Es ist ein Standard, dass die unerwünschten Ereignisse so gemessen werden, wie sie da gemessen worden sind. Es besteht ja auch kein Anlass, das anders zu machen, sondern man will auf der sicheren Seite sein und halt alle möglichen unerwünschten Ereignisse messen und abfragen. Von daher ist das in den SOPs der Firma vorgeschrieben, wird aber auch von der FDA so verlangt. Und die Fragestellung, die jetzt aufgekommen ist, ist aufgrund der Nutzenbewertung aufgekommen. Es ist keine Fragestellung, die im Bereich der regulatorischen Analyse halt eine Rolle spielt. Von daher war für uns im Prinzip halt nur wichtig, dass wir klargemacht haben, dass das im regulatorischen Prozess der Standardprozess ist, der auch Sinn macht. Wir wollten im Prinzip der Nachfrage vom IQWiG nachgehen und haben eine Reanalyse vorgelegt, sodass auch die Frage vom IQWiG oder die Frage der Nutzenbewertung hier ausreichend beantwortet werden kann.

(Frau Dr. Müller: Darf ich noch mal?)

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte. Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Das ist schon richtig. Ich habe das ja auch bestätigt, dass es da bestimmte Vorgaben der Berichtspflicht gibt. Doch es gibt eben auch diese Möglichkeit, vorab bei Studienplanung bestimmte Ereignisse herauszunehmen, und da ist es auch durchaus nicht nur für die Zusatznutzenbewertung relevant, sondern beispielsweise kann ja auch eine Erfassung eines Ereignisses, das auch ein Wirksamkeitsendpunkt ist, als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis möglicherweise zu einer Entblindung führen. Ich sage das nur noch einmal als Anmerkung. Diese Möglichkeit gibt es. Ich habe Ihre Antwort jetzt so verstanden, dass Sie keine Ereignisse aus der Berichtspflicht herausgenommen haben, sondern dass, wie Sie es eben dargestellt haben, alle Ereignisse erfasst wurden.

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Es gibt sicherlich die Möglichkeit, gewisse Ereignisse, die auch Endpunkte sind, herauszunehmen, dass sie nicht als SUE gezählt werden können. Aber der Hintergrund ist, dass man sich, wenn eine Megastudie mit 20 000 oder 30 000 Patienten gemacht wird, den Aufwand des SUE-Reportings – SUE-Reporting ist halt sehr, sehr aufwändig – sparen will. Deshalb wird das irgendwo halt nicht gemacht. Aber diesen Weg ist die Firma nicht gegangen, sondern sie war bereit, den Aufwand auf sich zu nehmen und den Regeln zu folgen.

Herr Hecken (Vorsitzender): In weiterer Vertiefung dieser sehr kleinteiligen Diskussion, die wir jetzt führen: Es geht im Kern um die Frage, dass das IQWiG sagt, für die Population der unter 65-Jährigen bestehe kein Zusatznutzen, während der pharmazeutische Unternehmen sagt, die Studien, die vorgelegt worden sind, zeigten ein anderes Bild. Nur einfach, damit wir jetzt unabhängig von der Frage des konkreten Ausgestaltens eines Studiendesigns eben auch den Grunddissens hier nicht aus den Augen verlieren. – Herr Neugebauer; dann hatte sich Herr Rodewyk gemeldet.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Nur noch eine kurze Anmerkung: Ich verstehe die Frage. Aber wir haben es ja jetzt, um das vielleicht einmal abzukürzen, nachgeliefert, so wie es gewünscht oder angemerkt war. Und wir kommen trotzdem zu einem signifikanten Nutzen an dieser Stelle. Das heißt also, genau das, was jetzt noch einmal diskutiert worden ist, haben wir nach der Methodik aufbereitet und sind trotzdem zu dem Ergebnis gekommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Neugebauer. – Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Aus der täglichen Arbeit mit Marcumar-Patienten sehen wir, dass bei den jüngeren Patienten durchaus eher mit der Einstellbarkeit Probleme bestehen, weil die Ernährungsgewohnheiten da durchaus unterschiedlich sind. Je älter die Patienten werden, umso relativ sicherer ist es, dass sie regelmäßig ihre Mahlzeiten zu sich nehmen und dass diese auch in der entsprechenden Art und Weise zusammengestellt werden. Sie haben länderspezifisch unterschiedliche TTRs ausgewertet. Gibt es auch eine Auswertung für die unter und über 65-Jährigen, und ergibt sich daraus möglicherweise eine Problematik, dass die unter 65-Jährigen anders eingestellt waren als die über 65-Jährigen?

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Im Zulassungsverfahren ist das bereits diskutiert worden, dass man sich altersabhängig die INR-Einstellung angeschaut hat, eben um viel-

leicht diesen Unterschied zwischen den unter 65-Jährigen und den über 65-Jährigen zu erklären, und das war negativ. Es ist quasi nichts dabei herausgekommen. Das ist also alles mit der Behörde diskutiert worden, und, wie schon erwähnt, die Behörde kommt, das sie quasi die medizinische Rationale nicht hat fassen können, zu dem Schluss, dass es ein Zufallsbefund ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich will es nicht zu kompliziert machen, aber ich muss trotzdem noch einmal kurz die Eingangskriterien der Studie ansprechen. Die Patienten in diesen Studien – jetzt Apixaban und Dabigatran und Rivaroxaban – sind alle nach dem CHADS₂-Score eingeschlossen worden, und da war Alter von über 75 Jahren ein Kriterium. So behandeln wir heute nicht mehr. Seit 2010 gibt es den CHA₂DS₂-VASc-Score, und da ist Alter unter 65, 65 bis 75 und über 75 jeweils ein eigenes Kriterium. Wir haben das durchgesehen und auch mit der GTH durchdiskutiert; wir glauben nicht, dass deswegen die Studien nicht mehr valide sind, aber die Patienten unter 65, die heute behandelt werden, haben alle mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor. Sie sind also nicht völlig identisch mit den Einschlusskriterien. Das ist, glaube ich, ein Punkt, bei dem noch einmal sehr kritisch zu gucken ist, ob 65 wirklich so als scharfes Kriterium gehen kann, weil wir heute nicht mehr danach behandeln.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Herr Müller.

Herr Müller: Ich habe eigentlich zwei Fragen. Eine bezieht sich auf die Stellungnahme zu der Aussage der EMA, dass die Überlegenheit gegenüber den VKA verloren geht bei Patienten, die gut auf einen INR-Wert eingestellt sind. Wie sind da die Daten? Das wird aus dem IQWiG-Bericht nicht ganz deutlich.

Meine zweite Frage ist: Wie ist der Stand der Entwicklung eines Antidot oder eines Testes? Die EMA beschreibt ja, dass das ein wesentlicher Nachteil der Substanz ist, also „main disadvantage“, dass es eben kein spezifisches Antidot gibt. Sie haben ja gesagt, Sie entwickeln etwas. Wie ist dort der Stand? Vielleicht können Sie ergänzen, wie die Erfahrungen bei der Behandlung mit anderen verfügbaren Substanzen bei Überdosierung sind.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Zur ersten Frage nach TTR als Subgruppenmerkmal: Da folgen wir eigentlich der IQWiG-Argumentation, dass die TTR nicht als Subgruppenmerkmal geeignet ist, weil sie sich letztendlich erst über die Zeit herausstellt, das heißt, es ergibt sich daraus quasi kein fester Wert. Was wir im Rahmen dieser Fragestellung zu klären versucht haben, war, wie das auf Länderebene aussieht, wie der Effekt quasi in den einzelnen Ländern bezüglich der Hazard Ratio, sprich dem primären Endpunkt „Schlaganfall/systemische Embolie“, ist. Wir haben quasi für Deutschland eine Patientengruppe von 900 Patienten. Die Effektrichtung von 0,750 ist identisch gegenüber der der Gesamtstudie von 0,79. Das heißt – wir haben auch Interaktionstests darüberlaufen lassen –: Da ist quasi keine Interaktion. Wir haben uns dann die TTR in allen Ländern angeschaut, und wir sehen keine Korrelation zwischen dem Hazard Ratio in einzelnen Ländern, also sprich die Eventreduktion des primären Endpunktes „Schlaganfall/systemische Embolie“ in jedem Land, und der TTR-Einstellung und des Outcome der Patienten. Vielleicht gibt uns Herr Leverkus hier noch mal bezüglich der Statistik ein paar Informationen.

Soll ich zum Punkt Antidot die Frage jetzt beantworten, oder sollen wir das danach machen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Müller hat noch eine Nachfrage.

Herr Müller: Also ich zielte jetzt eigentlich gar nicht so sehr hinsichtlich der Stabilität der INR-Einstellung auf länderspezifische Unterschiede ab, die es auch geben mag. Das wird ja auch diskutiert. Ein Arzt weiß ja, bei welchen der Patienten, die er behandelt, der INR-Wert gut eingestellt ist, also well-controlled, und bei welchen Patienten der nicht gut eingestellt ist. Die EMA diskutiert, dass insbesondere die Anfangsphase, wo sehr viele Effekte auftreten, wenn sie mit VKA beginnen, möglicherweise zum Effekt beigetragen hat. Wie kommentieren Sie denn die Aussage der EMA, dass bei den Patienten, die eine gute INR-Kontrolle haben, die Überlegenheit der neuen Substanz verloren geht? Das war die Frage.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Okay. Auch dazu gibt es letztendlich eine Tabelle in dem Public Assessment Report der EMA. Dort sieht man, dass im Grunde genommen in allen Quartilen – Sie haben das nach Zentren ausgewertet – die Hazard Ratio letztendlich immer irgendwie um 0,79, 0,80 durch die Bank weg gegeben ist, was im Grunde genommen eigentlich nicht darauf schließen lässt, dass hier Unterschiede sind. Letztlich profitieren auch die gut Eingestellten davon. Natürlich sind die Subgruppen zu klein, um daraus Signifikanzen zu erzielen. Aber wir haben quasi keine positiven Interaktionen, sodass wir letztendlich davon ausgehen müssen, dass alle Patienten profitieren. Natürlich sind die Effektgrößen anders, das heißt in der Gruppe der TTR über die Zentren in dem hohen Quartil sind die absoluten Eventraten geringer. Aber der Effekt bleibt letztendlich erhalten. Der EPAR kommentiert das ein bisschen missverständlich, weil die Daten, die im EPAR gezeigt werden, nicht mit den Schlussfolgerungen übereinstimmen. Auch in der Fachinformation ist noch mal aufgelistet, dass das höchste Quartil eben noch immer profitiert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Leverkus, noch eine Ergänzung; dann Herr Wille und Herr Wörmann.

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Ich möchte noch einmal ergänzen und mich dabei auf die Aussage des IQWiG berufen: Die TTR wird unter Therapie gemessen. Alles, was unter Therapie gemessen wird, kann durch die Therapie beeinflusst werden. Deshalb ist eigentlich bei den Methodikern einhellige Auffassung, dass man solche Kriterien nicht als subgruppenbildendes Merkmal heranziehen sollte. Von daher sind diese ganzen Einflüsse meines Erachtens nicht valide.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Müller hatte noch nach dem Stand beim Antidot gefragt. Es wäre ganz nett, wenn Sie die Frage jetzt beantworten. – Herr Krekler.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Status quo beim Antidot ist: Wir sind eine klinische Entwicklung mit der Firma Portola, die ein Antidot hat, eingegangen, um letztendlich hier für den Ultima-Ratio-Notfall etwas verfügbar zu haben. Das normale Vorgehen im Notfall bei schweren Blutungen ist natürlich ein Vorgehen mit Faktorenkonzentraten sowohl bei NOACs als auch bei VKAs. Wenn Sie eine schwere Blutung haben, werden Sie auch bei VKA nicht anfangen, mit Konaktion einen hohen INR-Wert herunterzubekommen. Das dauert viel zu lange. Da gibt es eigentlich auch eine sehr schöne Abhandlung im *Deutschen Ärzteblatt*, Erstautor Steiner, in der eine Reihe von Fachgesellschaften dies kommentiert haben, weil das eine ganz wichtige Fragestellung ist. Insofern ist da, denke ich, momentan eine gute

Vorgehensweise beschrieben, wie man im akuten Notfall handeln soll. Wir machen natürlich unsere Hausaufgaben, entwickeln ein Antidot und machen auch Studien eben zur Antagonisierung mit Plasmakonzentraten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich möchte, wo wir jetzt bei diesem Punkt sind, noch einmal auf diese Abhängigkeit der Ergebnisse von der TTR-Einstellung eingehen. Die TTR-Werte sind ja keine patientenspezifischen Werte, sondern zentrenspezifische Werte. Ich stimme damit überein, dass es methodisch ein bisschen problematisch ist, subgruppenbildende Merkmale, die sich im Verlauf der Studie ändern können, heranzuziehen; diese zeigen ja in der Auswertung eine gewisse Schwäche. Andererseits wird es natürlich auch bei Auswertungen, die nach Ländern oder Regionen gemacht werden, immer wieder Situationen geben, wo sich im Verlauf der Therapie Güte, Einstellung usw. ändern, was natürlich auch einen Einfluss auf die Ergebnisse haben kann. Ich kann nicht so ganz nachvollziehen, weswegen man, insbesondere in der Dossierbewertung des IQWiG, die länderspezifischen oder regionenspezifischen Effekte schon als verwertbar herangezogen hat, aber nicht die auf TTR-Basis.

Um diese Abhängigkeit der Ergebnisse von der TTR zu sehen, sind natürlich in erster Linie die Interaktionstests wichtig. Da gibt es tatsächlich Belege für eine ganze Reihe von Endpunkten. Das wären die relevanten Blutungen für die gesamte Blutungsrate, also die schweren Blutungen und die relevanten kleineren Blutungen. Für die extrakraniellen schweren Blutungen gibt es richtig Belege – also mit hohen oder mit sehr niedrigen p-Werten für positive Interaktionen –, und es gibt eine ganze Reihe weiterer Hinweise; da fallen halt die Insulte drunter, die hämorrhagischen Insulte mit einem p-Wert in Interaktionstests schon bei 0,1, Infarkte, gastrointestinale Blutungen und noch ein paar andere. Also, es gibt in meinen Augen doch schon deutliche Hinweise, dass diese Ergebnisse eindeutig von der Güte der Einstellung der VKA-Werte abhängig sind. Auch ich würde das schon als gewisses Problem sehen, dass sie sich unter der Therapie ändern können. Aber das wird natürlich auch in den einzelnen Regionen so sein.

Wo wir gerade bei dem Punkt sind: Auch ich finde es bedeutsam, dass die Auswertung für diese einzelnen Regionen gemacht wurde; aber mir fehlt im Grunde eine Auswertung speziell für Deutschland. Für Deutschland haben wir im Median Werte für die TTR, die noch über denen liegen, die im Median für Europa gefunden worden sind. Bei den regionenspezifischen Auswertungen haben wir schon Hinweise darauf, dass die Ergebnisse beeinflusst werden. Ich frage mich, warum wir eigentlich nicht diese Werte speziell auch für Deutschland haben. Im Median lagen diese TTR-Werte noch ungefähr 4 Prozent über den medianen Werten der Gesamtstudien auch für die europäischen Zentren.

Gut, das erst einmal dazu.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herr Wörmann hatte sich gemeldet. Dann Herr Kaiser als Erwidern auf Herrn Wille. Als Nächster Herr Leverkus und dann Frau Teupen. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zum selben Thema, wozu Herr Müller fragte. Ich bin etwas erstaunt, dass Apixaban keinen Unterschied im Vergleich zur guten Einstellung mit Marcumar macht. Denn das ist nicht das, was wir bei anderen ähnlichen Präparaten am Anfang gesehen haben. Es gibt eine Auswertung, die zeigt, dass Patienten, die im obersten Quartil

der guten Einstellung sind, keinen Unterschied zwischen – bei uns in diesem Fall – Marcumar und Dabigatran haben. Wenn das bei Apixaban nicht so wäre, wäre das ein bisschen erstaunlich. Ob das so ist, müsste man, glaube ich, noch einmal nachrechnen. Ich sage das deswegen, weil ich es wirklich wichtig finde, dass wir für Apixaban nicht andere Kriterien ansetzen, als wir das im Laufe des nächsten halben Jahres bei der Bestandsaufrufung machen müssen, wo dann Dabigatran und Rivaroxaban drin sein werden. Ich glaube trotzdem nicht, dass die Bewertung des Nutzens deswegen jetzt hier unterschiedlich ist, weil wir bei einer Neueinstellung nicht wissen, ob das bei den Patienten gut laufen wird oder nicht.

Herr Wille sagte, gemäß den Daten seien in Deutschland 61 Prozent gut eingestellt gewesen. Eigentlich sagen wir, wenn über 70 Prozent gut eingestellt sind, ist das eine gute Einstellung. Also ist Deutschland immer noch unterhalb dessen, was man verlangen würde. Wir haben bisher die Maßgabe gehabt: Patienten, die gut auf Marcumar eingestellt waren, werden nicht umgestellt, und die, die neu eingestellt werden, kann man auf die neuen Medikamente einstellen, weil wir nicht wissen, wer gut eingestellt ist. Insofern glaube ich, dass das nicht einen so hohen Einfluss auf das hat, was Sie bewerten müssen. Trotzdem sollten wir gucken, ob es Unterschiede zwischen den Präparaten gibt, die später in einem Head-zu-Head-Vergleich wichtig für Sie wären.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte noch einmal auf die TTR-Auswertung eingehen. Herr Wille, wir folgen da nicht dem Hersteller, der sie in seiner Stellungnahme als überhaupt nicht interpretierbar betrachtet. Wir denken, dass es hier durchaus Anhaltspunkte dafür gibt, dass man gegebenenfalls aufgrund unterschiedlicher Einstellungsqualität unterschiedliche Ergebnisse erwarten kann. Aus der Studie selbst wird diese Frage aber einfach aufgrund dieser methodischen Problematik nicht beantwortet werden können. Wir wissen nämlich nicht, ob die Gruppenzusammensetzung oder das Ergebnis jetzt durch die INR bestimmt ist oder die INR durch das Ergebnis. Bei der Region wissen Sie das ganz genau. Die Patienten sind der Region zugeordnet, da ändert sich nichts an der Regionenzuordnung. Die Subgruppenzusammensetzung hängt eben ganz konkret davon ab. Aber wie gesagt: Wir stufen deswegen die Ergebnissicherheit auch herab und halten das auch für gerechtfertigt.

Noch als Anmerkung zu der Auswertung, die jetzt in den Stellungnahmen vorgelegt wurde: Ich meine, das verwundert nicht, dass Sie in diesen Analysen natürlich auch für Deutschland keine großartigen Unterschiede sehen. Sie haben vier und sieben Ereignisse. Leider haben Sie die Analysen nur für den ersten primären kombinierten Endpunkt vorgelegt. Wenn Sie sich die Analysen anschauen, wo die Unterschiede entstehen, stellen Sie fest, dass das bei den Blutungsereignissen und innerhalb der Schlaganfälle bei den hämorrhagischen Schlaganfällen der Fall ist. Genau das bedingt den Unterschied. Ob es da länderspezifische Unterschiede geben könnte, überdecken Sie mit einer solchen Analyse, wo all diese anderen Ereignisse drin sind, natürlich völlig; denn die hämorrhagischen Schlaganfälle machen gerade einmal 20 Prozent an den Gesamt ereignissen dieses primären Endpunktes aus. Das können Sie mit einer solchen länderspezifischen Aufschlüsselung für den primären Endpunkt überhaupt nicht feststellen. Und dass Sie bei solch unpräzisen Ergebnisschätzungen – die Effektschätzer gehen ja kunterbunt durcheinander, von 0,2 bis 3,5 oder was auch immer – formal statistisch keine Heterogenität sehen, ist jetzt auch nicht verwunderlich. Es ist aber kein Beweis dafür, dass es homogen ist. Da muss man auch ein bisschen aufpassen, wie man Ergebnisse interpretiert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser. – Jetzt der Reihe nach: Herr Leverkus, Frau Teupen, Herr Wille.

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Wenn wir diese Daten – Länder, Altersgruppen, Berufe, Schuhgrößen und so – interpretieren, müssen wir natürlich aufpassen, dass wir hier nicht ganz extensive Subgruppenanalysen machen. Das Problem der Subgruppenanalyse ist in der Statistik hinlänglich bekannt. Darüber gibt es viele Publikationen. In den Textbüchern ist das auch alles beschrieben. Wir haben hier sehr viele Tests vorgelegt, viele Subgruppen vorgelegt; 650 Subgruppen sind analysiert worden. Schon rein aus Zufallsgründen müssen wir bei 650 Subgruppenanalysen mit 33 falsch positiven rechnen, obwohl dort überhaupt nichts ist. Wenn man jetzt mal nachzählt, wie viele denn jetzt hier positiv sind, wo denn irgendetwas ausschlägt, kommt man auf ungefähr 31. Von daher, Herr Wille, erscheint es mir angesichts der Tatsache, dass ich für einen Beleg in einer anderen Sache zwei RCTs fordere, hier nicht gerechtfertigt, von Beleg oder Hinweis bei diesen Subgruppentests zu sprechen und diese Daten so zu interpretieren. Ähnliche Probleme haben wir auch bei dem Alter. Da haben wir auch sehr viele Subgruppen gemacht; das zeigt natürlich irgendetwas an, was in Wirklichkeit Zufall ist. Das Subgruppenproblem führt dazu, dass man diese Daten hier sehr, sehr sorgfältig interpretieren muss.

Dann ist hier angesprochen worden, dass man bei der TTR irgendwo einen Hinweis oder einen Beleg sieht. Klar, wir haben zwei verschiedene Operationalisierungen dieser TTR. Die schlägt bei der einen zehn Mal an und zwölf Mal bei der anderen. Wenn man jetzt einmal guckt, wo das denn übereinstimmt, wo sie zu dem gleichen Schluss führt, wo sie zu Beleg bzw. Hinweis führt, ist es halbe-halbe. Halbe-halbe stimmt es überein, halbe-halbe nicht. Wenn ich so was sehe, denke ich immer an Würfeln. Von daher erscheint mir das Ganze, was man da im Prinzip irgendwo sieht, rein aus Datensicht auch ein bisschen wackelig zu sein. Meines Erachtens ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass es halt Zufall ist. Das zu dem Punkt.

Zu den Regionen. Es ist natürlich so, dass wir verschiedene Regionen haben, die verschiedenen streuen. Wir haben in einer Region, wie Herr Kaiser bemerkt hat, eine Hazard Ratio von 0,3. Dann haben wir wieder Regionen, wo die Hazard Ratio 7 ist. Aber wenn man sich das statistisch ansieht und prüft, kommt heraus, dass das Zufallsschwankungen sind, die einfach so vorkommen. Und wenn man von evidenzbasierter und nicht von glaubensbasierter Medizin redet, muss ich im Prinzip akzeptieren, dass ich daraus keinen Nachweis oder keinen Beleg oder keinen Anhaltspunkt auf irgendeine Heterogenität ableiten kann. Von daher sind wir der Überzeugung, dass, auch wenn die Länder sicherlich streuen, die Aussage für die Länder keinen Hinweis gibt, dass das unterschiedlich ist.

Des Weiteren sehen wir natürlich auch keinen Zusammenhang zwischen der TTR und dem primären Endpunkt, den wir in der Studie gesehen haben und den sich die FDA auch angeschaut hat. Sie kommt ja auch zu dem Ergebnis, dass da kein relevanter Zusammenhang vorhanden ist. Von daher denken wir, dass das, was wir alles so filigran sehen und in den Subgruppen herausgearbeitet haben, eher ein Zufall ist als irgendetwas Festes.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Leverkus, ich möchte die Rolle des Unparteiischen natürlich nicht verlassen, aber ich knüpfe noch einmal an das an, was Herr Müller eben gesagt hat. Das ist ein klarer Widerspruch zu dem, was die EMA nicht nur in Ansätzen sagt, sondern seitenlang ausführt, und was eben in der relativ klaren Feststellung gipfelt, dass für den Be-

nefit „lost“ gilt in den Fällen, in denen wir es mit gut voreingestellten Patienten zu tun haben. Jetzt kann man darüber diskutieren, ob das jetzt Glaubensmedizin oder evidenzbasierte Medizin ist. Faktum ist: Wenn es Glaubensmedizin wäre, dann wäre jedenfalls die EMA auch Anhänger dieser Glaubensrichtung. Deshalb muss man, glaube ich, die Frage vernünftig diskutieren und kann nicht sagen: Na ja, das ist nicht signifikant, das ist halt so, man kann es halt nicht bewerten. – Die sind selten so apodiktisch wie hier, wo sie eben wirklich sagen: Zack! Bums! In einem Satz ein relatives Unwerturteil bezogen auf diese Gruppe auszusprechen, ist sicherlich ungewöhnlich für Bewertungen, die wir bei der EMA haben.

Aber wir gehen der Wortmeldeliste nach. Frau Teupen und Herr Wille, bitte. Und dann noch einmal Herr Krekler. Wir machen das der Reihe nach. Sonst kommen wir ganz durcheinander.

Frau Teupen: Ich habe eine Frage, und zwar: Wie sieht es unter der VKA-Population mit der Situation von Frauen aus? Auf Seite 42 geht es auch darum, dass extraschwere kraniale Blutungen bei Frauen unter Apixaban signifikant weniger auftreten; das korreliert auch noch einmal mit dem Alter. Also vielleicht noch einmal einen Satz zur Situation des Geschlechts.

Eine weitere Frage habe ich zur Lebensqualität. Warum haben Sie sich dafür entschieden, dort keine Erhebungen zu machen?

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Also Lebensqualität. Und die erste Frage war Hirnblutung bei Frauen?

Frau Teupen: Bei der Subgruppenanalyse zum Geschlecht zeigt sich ja für Frauen zum Thema extrakranielle größere Blutungen, dass der Endpunkt unter Warfarin signifikant häufiger auftrat als unter Apixaban. Vielleicht haben Sie noch andere Sachen zur Situation von Frauen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, können Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist jetzt in dem neuen CHA₂DS₂-VASc-Score schon eingeschlossen. Frauen haben ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall und damit auch für hämorrhagischen Schlaganfall. Das ist ein grundsätzliches Problem. Deswegen ist das als Risikofaktor jetzt in den neuen Score schon eingeschlossen worden; das ist erkannt worden. Das bezieht sich nicht auf die alte Studie, aber in der neuen Studie ist es als Risikofaktor drin, genauer: Es ist ein eigener Score-Punkt geworden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Lebensqualität?

Herr Dr. Muschaweck (Bristol-Myers Squibb): Lebensqualitätsdaten wurden, wie Sie richtig angemerkt haben, nicht erhoben. Das hat uns in der Firma auch ein bisschen umgetrieben. Ich habe die Frage global an die Kollegen weitergegeben, und die sagten mir, dass die am stärksten lebensqualitätsbeeinflussenden Faktoren wie Schlaganfälle und Blutungen ja erhoben wurden. Das fand ich nur so mittelmäßig befriedigend. Deswegen habe ich selber noch mal ein bisschen recherchiert und bin auf den sogenannten PACT-Q gestoßen. Das ist ein indikationsspezifischer Lebensqualitätsfragebogen, der Items erhebt, unter anderem: Wie groß sind die Sorgen, eine Blutung zu erleiden? Wie groß ist der Aufwand, der bei der Therapie im Sinne von Dosierung, im Sinne von Interaktionen mit Lebensmitteln etc. pp. betrieben werden muss? – Ich hätte die Daten sehr gerne präsentiert. Wir haben sie nicht. Gerade

weil ich glaube, dass wir auch bei diesem Items durchaus hätten etwas zeigen können, aber mit Glauben alleine können wir hier natürlich nicht bestehen. Insofern müssen wir jetzt in der Bewertung auf die Mortalitäts-, Schlaganfall- und Blutungsvorteile gehen und können Lebensqualität an der Stelle nicht liefern.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Wille, Herr Krekler und dann Herr Carl.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich möchte noch einmal auf diese Beliebigkeit eingehen. Ich glaube nicht, dass man sagen kann, Subgruppenauswertungen nach TTR seien beliebig und man könne sie mit Schuhgrößen vergleichen. Ich denke, die Güte der Einstellung ist schon ein ganz relevanter Punkt. Es gibt eine ganze Reihe von Untersuchungen außerhalb dieser Studien, die Sie hier betrachten, wo gezeigt wird, dass die Güte der Einstellung unter VKA einen ganz wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Deshalb würde ich das als eine ganz wichtige Subgruppenauswertung betrachten, wobei die Methode einige Schwierigkeiten aufweist.

Noch einmal zu den regionenspezifischen Auswertungen nach TTR: regionenspezifische Auswertungen ja, TTR-Auswertungen nicht berücksichtigt in der Dossierbewertung. Natürlich sind diese – ich habe es gesagt – TTR-Werte zentrumsbezogene Auswertungen. Aber diese Patienten bleiben ja auch in diesen Zentren. Insofern würde ich keinen Unterschied sehen, ob man da regionenspezifische Auswertungen oder zentrumspezifische Auswertungen macht. Die Patienten werden genauso in den Zentren bleiben wie sie auch in den Regionen bleiben werden. Da sehe ich eigentlich nichts, warum man das eine in der Auswertung akzeptiert hat und das andere nicht.

Noch ein Punkt. Ganz wesentlich ist ja auch, dass gerade bei den TTR-Werten auffällig ist, dass bei den Patienten, die gut eingestellt sind, in der oberen und zum Teil auch in den oberen beiden Quartilen wirklich keine Unterschiede zwischen den beiden zu vergleichenden Mitteln Apixaban und VKA mehr nachweisbar sind. Gerade Blutungskomplikationen, auch hämorrhagische Insulte, sind ja eigentlich das, was erreicht wird. Vielleicht kommen wir noch dazu, aber ich sehe durch die Daten eigentlich keinen anderen Nutzen dargelegt. Eine Reduktion von Schlaganfällen, die ja auch signifikant nachgewiesen ist, beruht aber darauf, dass nicht die eingebluteten ischämischen Schlaganfälle, sondern wirklich die hämorrhagischen Schlaganfälle als Subarachnoidalblutungen, Subduralblutungen und intraparenchymatöse Blutungen reduziert worden sind. Im Grunde spiegelt die Reduktion von Schlaganfällen eher eine bessere Verträglichkeit, einen geringeren Schaden als einen Nutzen. Insofern sollte gerade, dass diese Endpunkte abhängig von der INR-Einstellung sind, zu denken geben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Krekler. Dann haben wir Herrn Carl und Herrn Klamroth.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Ganz kurz zu den intrakraniellen Blutungen. Ich zitiere da eine Arbeit von Manthey, *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. Etwa 50 Prozent der Fälle von intrakraniellen Blutungen passieren innerhalb und unterhalb des therapeutischen INR-Bereichs. Das heißt im Grunde genommen, 50 Prozent der intrakraniellen Blutungen sind nicht von der Güte der INR-Einstellung abhängig.

Der zweite Punkt. Herr Müller hatte noch einmal eine Aussage bezüglich der Quartile ange-mahnt. Die Tabelle, die in dem EPAR ist, ist eigentlich eindeutig. Sie können nicht verlangen, dass, wenn Sie eine Studie mit 18 000 Patienten in vier Teile schneiden, dann quasi in je-dem Teil signifikante Überlegenheit gegeben ist. Letztendlich sind die Punktschätzer immer auf der richtigen Seite; das ist das Entscheidende. Es besteht überhaupt kein Zweifel, dass quasi die relative Reduktion des Risikos bezüglich des Primärendpunktes Schlaganfall erhal-ten bleibt. Das heißt, es ist ein Irrglaube, anzunehmen, dass, wenn man die Patienten alle gut einstellt, man dann diesen Effekt aus der Studie nicht mehr sehen würde. Das muss ein-fach noch einmal betont werden, wobei eben die TTR an sich schwierig ist. Das möchte ich einfach hier noch einmal zu bedenken geben. Das heißt, man hat keine Interaktion bei dieser Zentrums-TTR-Analyse und sieht eigentlich nachhaltigen Effekt, wobei ich zugeben muss, dass der Effekt in den jeweiligen Quartilen unterschiedlich ist. Die Patienten, die in dem schlechtesten Quartil sind, die sich im Übrigen auch bezüglich ihrer ganzen Charakteristika unterscheiden – das heißt, das sind andere Patientenpopulationen –, haben also einen grö-ßeren absoluten Effekt als die, die sozusagen in der besten Gruppe, in dem besten Quartil sind. Ich hoffe, dass ich das noch einmal klären konnte. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Als Nächstes Herr Carl; dann Herr Klam-roth und Herr Wille.

Herr Dr. Carl: Ich möchte noch einmal auf die Altersgruppierung bei 65 Jahren zurückkom-men. Zum einen: Wie viele Patienten waren in der VKA-Studie? Und zum zweiten: Sie haben mehrfach betont, dass die Zulassungsbehörde bei der Ermittlung der Analyse, woher der Unterschied stammen könnte, jeweils zu dem Schluss kam, es beruhe auf Zufall. Welche Begründungshypothesen wurden denn noch außer den bereits hier genannten überprüft und mit welchem Ergebnis, sodass dann schlussendlich doch das Ergebnis der Zulassungsbe-hörde auf Zufall lautete?

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Die erste Frage, wenn ich das richtig verstanden habe, ging dahin, wie viele Patienten in der ARISTOTLE-Studie waren, also in der VKA-geeigneten Population. – Das waren über 18 000, das heißt 9 000 pro Gruppe.

Zur zweiten Frage, was bei den unter 65-Jährigen im Rahmen des Zulassungsverfahrens weiter untersucht worden ist: Man hat verschiedene Punkte – das hatte ich vorhin schon einmal grob angerissen –, also letztendlich altersbezogen die Patientenrisikofaktoren abge-glichen, man hat altersbezogen die INR-Einstellung verglichen, und man hat sich altersbezo-gen die Komorbiditäten angeschaut. Bei all diesen Analysen kam nicht heraus, dass da Un-terschiede zwischen den unter 65-Jährigen und den über 65-Jährigen sind. Das hat im Grunde genommen die Behörde dazu veranlasst bzw. bezüglich der medizinischen Rationa-le, warum unter 65-Jährige nicht profitieren, dazu geführt, dass man das eben nicht als Zu-fallsbefund deklariert hat. Mehr kann man momentan an dem Punkt, glaube ich, nicht sagen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Reicht das als Antwort, Herr Carl?

Herr Dr. Carl: Ja.

Herr Hecken (Vorsitzender): Als nächstes Herr Klamroth; dann Herr Wille und Herr Ro-dewyk.

Herr Dr. Klamroth (GTH): Ich möchte noch einmal auf die TTR zurückkommen; denn aus klinischer Sicht ist das sehr wohl ein wichtiges Kriterium. Alle unsere Algorithmen – stellen wir Patienten um oder neu ein – beruhen nämlich darauf, wie gut die TTR in der Vergangenheit gewesen ist. Das heißt, in den meisten Krankenhäusern, auch in unserem Krankenhausverbund hier in Berlin, ist die Regel, dass Patienten, die eine gute TTR haben, die gut eingestellt sind, nicht auf ein neues orales Antikoagulans umgestellt werden. Ich denke, es hat für den klinischen Alltag einen erheblichen Wert, das auch zu beachten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für den klarstellenden Hinweis. – Herr Wille, bitte.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich möchte nur noch einmal ganz kurz auf Herrn Krekler eingehen. Ich glaube, wir können hier nicht so stehen lassen, dass eine Interaktion nicht belegt ist. Sie ist für bestimmte Endpunkte, gerade für die Blutungsendpunkte, belegt. Und, weil Sie gerade gesagt haben, es sei überhaupt keine Interaktion da: Also das ist nach Ihren eigenen Analysen definitiv nicht der Fall. Die Interaktion ist mit p-Werten für den Interaktionstest belegt, die deutlich unter der kritischen Grenze von 0,05 liegen. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dazu direkt Herr Leverkus.

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Ich möchte noch einmal auf die Interpretation der p-Werte bei diesen Subgruppentests hinweisen. Selbst wenn wir einen p-Wert $< 0,05$ haben, sollten wir vorsichtig sein, dort von Beleg zu reden. Es gibt einige Dinge, wo der p-Wert ausschlägt, wo er $< 0,05$ ist. Geht man aber in die Tabellen rein, stellt man fest, dass, wie Herr Krekler sagt, die Effekte auf der richtigen Seite liegen, aber variieren. Das heißt, man würde im Prinzip von einer quantitativen Differenz sprechen, wenn man diesen p-Werten hier glauben würde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Ein Beispiel aus dem alltäglichen Leben, mal wieder unter dem Aspekt Lebensqualität. Für einen Patienten stellt die Alternative, jetzt ein Medikament zu nehmen, wo er nicht jede Woche in die Praxis kommen muss, oder eben eines, bei dem er jede Woche in die Praxis kommen muss – formal sollen wir ja wöchentlich die INR-Bestimmung durchführen –, schon einen erheblichen Unterschied in der Lebensqualität dar. Und gerade bei den unter 65-Jährigen, die möglicherweise noch berufstätig sind, stellt das zumindest bei uns in den Praxen immer ein großes Problem dar. Die Selbstmessungen werden zumindest aus meiner Erfahrung in den letzten Jahren von den Krankenkassen zunehmend häufiger abgelehnt. Daher noch einmal die Frage: Waren bei den Patienten, die bei Ihnen in den ganzen Studien waren, irgendwelche Selbstmesser dabei, oder waren das alles nur in den Zentren eingestellte Patienten?

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Es handelt sich ja hier um eine verblindete Studie; das heißt, sämtliche INR-Messungen, die außerhalb der Studie gemacht werden, sind strengstens untersagt gewesen,

(Herr Dr. Rodewyk: „Verboten“, ich weiß!)

weil man ja ansonsten die Studie entblinden würde. Wir haben für die eine Gruppe, die auf Apixaban waren, verblindet sozusagen „Schein“-INR-Werte gehabt, und die, die auf Warfarin

waren, haben dann die echten gehabt. Die Medikation wurde simuliert, um die Verblindung zu erhalten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Als Nächstes Herr Eyding, dann Herr Neugebauer.

Herr Dr. Eyding: Ich muss auch noch einmal auf die TTR zurückkommen. Das klingt jetzt ein bisschen so, als ob Sie sagen würden: Wir müssen bei Marcumar eigentlich gar keine INR messen; das macht für den Behandlungseffekt gar keinen Unterschied. – Das ist aber nicht die Praxis und auch nicht die Empfehlung. Insofern steckt eine große biologische Plausibilität dahinter, dass wir diese Interaktion an vielen Punkten messen. Ich sehe die methodischen Probleme genauso. Es kann sein, dass sozusagen das Outcome die INR bestimmt, weil dann wieder an der Medikation moderiert wird. Aber das wird ja eher selten der Fall sein, sodass ich Herrn Wille im Prinzip zustimmen kann. Die Plausibilität für die vielen gemessenen Interaktionen ist ja durchaus gegeben. Man macht aus gutem Grunde die INR-Messung bei Marcumar, um die Patienten möglichst gut einzustellen. Es ist gezeigt, dass die schlechtere Einstellung auch zu einem schlechteren Outcome führt. Insofern verstehe ich nicht so ganz, wie Sie zu dem Schluss kommen, dass das eine genauso beliebige Interaktionsmessung ist wie die, die möglicherweise herauskommen würde, wenn man die Schuhgröße der Patienten misst. Das müssen Sie mir noch einmal erklären.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich würde sagen, das Wort ist ohnehin bei Ihnen, Herr Neugebauer. Sie waren von der Rangfolge als Nächster dran.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Ich würde gerne Herrn Krekler darauf antworten lassen und auch Herrn Leverkus. Und dann würde ich gerne noch etwas dazu sagen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Gerne. Herr Krekler, bitte. – Also, die Schuhgröße können wir, glaube ich, streichen. Der Begriff war eben gefallen; das war aber, glaube ich, nicht so ernst gemeint.

(Heiterkeit – Zuruf von Herrn Dr. Eyding)

- Ja, das ist ja jetzt auch schon zum zweiten Mal wieder aufgegriffen worden.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Wir wollen uns nicht dahin gehend verstanden wissen, dass wir sagen, dass eine INR-Kontrolle unter Marcumar-Therapie sinnlos ist. Ich meine, das ist die Praxis. Wir stellen hier nur auf die Studienbedingungen ab. Selbstverständlich ist die INR-Messung unter einer Vitamin-K-Therapie genau das, was erfolgen muss, weil man ja den Patienten in diesem engen Fenster halten muss. Sie haben quasi ein Fenster von 2 bis 3 INR; darin müssen Sie den Patienten halten. Das ist ja auch der große Nachteil der Therapie: Wenn sie sich in dem Bereich abspielt – hocheffektiv, aber wenn Sie das Fenster verlassen, haben Sie, wenn Sie darunter fallen, relativ abrupt einen Wirkverlust, wenn Sie darüber hinausgehen, ein erhöhtes Risiko für mehr Blutungen. Ein wesentlicher Motivator, solche Substanzen zu entwickeln, war eben auch, genau diese Problematik, die uns alle in der Vergangenheit gestört hat, zu verbessern. Gegenüber einer Substanz wie Apixaban, die im Grunde genommen nach drei bis vier Stunden eine volle Antikoagulation bewirkt, müssen Sie bei Marcumar eben warten, bis Sie das damit quasi überhaupt erreichen, und müssen ständig kontrollieren. Das ist viel mehr Aufwand, klar, es ist auch ma-

nagebar, weil die Daten sind die Daten. Das eine ist eben klinische Studie, das andere ist praktische Medizin.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Leverkus noch einmal.

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Ich möchte einfach nur darauf hinweisen, dass man bei diesen vielen Tests vorsichtig sein muss. Das darf man nicht überinterpretieren. Dann ist sicherlich noch wichtig, dass es kein subgruppenbildendes Merkmal ist. Und drittens: Es mag sicherlich sein, dass das in der klinischen Praxis etwas sehr Wichtiges ist. Aber es ist doch die Frage: Ist es deshalb auch ein Surrogat? Und ist es denn ein valides Surrogat?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Neugebauer, bitte.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Ich möchte nur kurz darauf hinweisen, Herr Hecken: Wir haben noch einen zweiten Punkt, auf den ich ganz gerne noch eingehen möchte. Ich weiß nicht, wie viel Zeit wir heute zur Verfügung gestellt bekommen. Nur der Ordnung halber von unserer Seite: Es ist uns wichtig, auch den zweiten Punkt heute mit Ihnen zu diskutieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Der erste Punkt ist, glaube ich, abgehakt. Ich habe jetzt gerade gesehen, dass sich Frau Nahnauer noch gemeldet hat. Aber der erste Punkt ist jetzt, glaube ich, abgehakt. Wir haben die Schuhe und die Schuhgrößen jetzt hinreichend oft ausgetauscht. Ich glaube, ein weitergehender Erkenntnisgewinn ist da nicht zu erwarten. Unser Ziel war, dass wir so gegen 13 Uhr mit der Anhörung durch wären. Also, eine halbe Stunde haben wir noch. – Frau Nahnauer, Sie haben noch eine Frage. Dann würden wir zum zweiten Punkt gehen.

Frau Dr. Nahnauer: Ich habe eine Frage hinsichtlich des Informationsmaterials für den Patienten und der Patientenkarte. Ich finde diesen Hinweis darauf nicht in der Fachinformation, die ja den Ärzten zur Verfügung steht. Wie stellen Sie das denn sicher?

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Wir haben natürlich eine entsprechende Patientenkarte, dass sich der Patient auf einem Antikoagulans befindet, mit dem er selig ist. Das wird auch in der Zukunft in der Packungsschachtel drin sein. Das war uns wichtig, weil natürlich sichergestellt werden muss, dass die Patienten das auch ausgehändigt bekommen. Sie sprechen einen sehr wichtigen Punkt an, dass die Aufklärung der Patienten entsprechend erfolgen muss, dass sie wissen, dass sie wie bei Marcumar eine Antikoagulation einnehmen, und dass das nicht irgendwie verharmlost wird. Dies ist ein ganz wichtiger Punkt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ist das ausreichend, Frau Nahnauer?

Frau Dr. Nahnauer: Sie haben jetzt beschrieben, dass Sie das wichtig finden. Aber Sie haben mir noch nicht gesagt, wie Sie das sicherstellen. Also, es geht nicht allein darum, dass die Patientenkarte jetzt in der Packung ist, sondern auch darum, wie Sie die Ärzte darüber informieren. Oder gehen Sie jetzt davon aus, dass die Fachinformation dies alles abdeckt?

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Wir haben natürlich einen Risk-Management-Plan für die Substanz, wo eben genau festgelegt wird, wie die Ärzte zu informieren sind. Das ist erfolgt, und der Außendienst – er spielt dabei eine wichtige Rolle – stellt den Ärzten die gan-

zen Materialien zur Verfügung. Das heißt, wir nehmen natürlich ernst, dass die entsprechende Information auch an den Patienten gelangt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Sie sehen das Problem. „Wir nehmen es ernst und arbeiten daran“, so fasse ich Ihre Aussage jetzt einmal ein bisschen despektierlich zusammen. – Frau Nahnauer, sehen Sie das auch so?

Frau Dr. Nahnauer: Ja.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Neugebauer, zweiter Punkt.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Vielleicht ganz kurz noch zu dem vorherigen Thema. Es passiert heute. Der Außendienst hat es. Ich zeige Ihnen hier den Leitfaden für Ärzte. Vielleicht wird das Ganze dann plakativer, bevor wir noch hier herumreden. Das geht heute über den Außendienst raus an die Ärzte; die werden informiert. Gleichzeitig ist es eben beigelegt. Ich hoffe, damit ist das beantwortet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Zweiter Punkt, Herr Neugebauer. Bitte schön.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Der zweite Punkt, über den wir gerne sprechen würden, ist die Ergebnissicherheit bei den für VKA-ungeeigneten Patienten. Ich würde Herrn Muschaweck bitten, dass er dazu kurz etwas sagt.

Herr Dr. Muschaweck (Bristol-Myers Squibb): Herzlichen Dank. – Wir würden, wie Herr Neugebauer sagt, sehr gerne explizit auf den Punkt „Ergebnissicherheit bei der AVERROES-Studie“ eingehen. Warum? Wir sehen, dass in der vorliegenden Dossierbewertung die zulassungsrechtlichen wie auch ethischen Besonderheiten der AVERROES-Studie von Apixaban im Vergleich zu Aspirin nicht vollumfänglich gewürdigt wurden. Warum das? Um das genauer beurteilen zu können, ist es sehr wichtig, zu verstehen, dass die AVERROES-Studie aufgrund von nachgewiesener Überlegenheit von Apixaban im Vergleich zu Acetylsalicylsäure vorzeitig beendet werden musste. Das IQWiG geht in seinem *Methodenpapier 4.0*, was das Thema der Ergebnissicherheit angeht, sehr explizit auf die Regularien der Zulassungsbehörde ein. So forderte es zwei klinisch randomisierte Studien mit gleicher Effektrichtung, um einen Beleg ableiten zu können. In besonderen Ausnahmefällen, wenn die Studie eine besondere Güte und eine besondere Größe hat, reicht eben auch eine Studie, um einen Beleg ableiten zu können. Explizit keine Regelung gibt es für den Fall, dass eine Studie vorzeitig aufgrund von überlegener Wirksamkeit beendet werden muss. Die formale Forderung, wie sie in der Dossierbewertung nach zwei Studien auch erhoben worden ist, ist in dieser Hinsicht auch ethisch relativ schwierig, weil die erste Studie ja bereits wegen klarer Ergebnisse beendet wurde.

Wir wollen an der Stelle gar nicht explizit noch darauf eingehen, ob hier irgendwo etwas rechtlich und faktisch Unmögliches gefordert wird, aber es ist uns dennoch sehr wichtig, klarzumachen, dass eine vorzeitige Beendigung eben nicht basierend auf einem Hinweis passiert, sondern auf Basis von prädefinierten, konfirmatorisch durchgeführten Interimsanalysen, die aus unserer Sicht eben auch einen Beleg rechtfertigen.

An der Stelle ist es sicher ganz sinnvoll, noch einmal auf die Fachinformation hinzuweisen, die im Zusammenhang mit der AVERROES-Studie von eindeutiger Evidenz bei Vermeidung, bei Verringerung des Auftretens von Schlaganfällen und systemischen Embolien spricht.

Zusammenfassend zu diesem Punkt von unserer Seite: Wir sind der Überzeugung, dass aus Studien, die aufgrund von nachgewiesener überlegener Wirksamkeit abgebrochen werden – hier gleichzeitig Halbierung des Schlaganfallrisikos und Reduktion des Risikos für systemische Embolien um fast 85 Prozent –, die Ableitung „Beleg“ durchaus gerechtfertigt gewesen wäre und, je nach Interpretation der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, eben auch ein „erheblich“. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herr Wille, bitte.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Beim Vergleich mit ASS wäre für mich die erste Frage: Was sind damit überhaupt für Patienten gemeint, die dort in dieser AVERROES-Studie untersucht werden? Ich habe eigentlich aus der Formulierung der Indikation für Apixaban keine Formulierung gefunden, wo genau diese Patienten speziell angesprochen werden. Sie sind sicherlich mit der Indikation abgedeckt, aber was das eigentlich für Patienten sind, ist völlig unklar. Es sind Patienten, die, so wird es genannt, „ungeeignet“ sind. Es gibt keinerlei Kriterien in der Studie, auch nicht in der Formulierung in dieser Subgruppenbetrachtung, was als zweckmäßige Vergleichstherapie gelten soll. Wenn man in den europäischen Bewertungsbericht schaut, findet man folgende Gründe, warum die Patienten nicht für VKA-gesegnet waren: zu 37 Prozent, dass die Patienten sich geweigert haben, das einzunehmen oder das nicht wollten – aus welchen Gründen wissen wir nicht; es gab keine Kriterien –, zu 42 Prozent, weil die INR-Einstellung nicht möglich war – auch da bleibt völlig offen, was dahintersteht –, und zu 5 Prozent, dass Patienten zuvor unter VKA eine Blutung hatten. Man kann sich sicherlich überlegen, ob das in diesem Fall sinnvoll ist.

Die Relevanz dieser Patientenpopulation für den klinischen Alltag ist für mich erst einmal völlig unklar, auch aus einem anderen, ganz wesentlichen Grund: Wenn Patienten tatsächlich für VKA nicht geeignet sind, haben wir weitere Alternativen, die ich auch als die zweckmäßigen bezeichnen würde. Zum Beispiel haben wir speziell Clopidogrel in der Kombination mit ASS, sogar genau in der Indikation beschrieben. Diese Kombination ist zugelassen für Patienten zur Prophylaxe von Schlaganfällen mit Vorhofflimmern. Und wir haben natürlich auch die anderen beiden neueren oralen Antikoagulantien Dabigatran und Rivaroxaban. Vielleicht noch ein Weiteres: Für ASS als Monotherapie für die Patienten, wie Sie hier die Zulassung für Apixaban haben, werden in den aktuellen Leitlinien genau diese Kombination ASS plus Clopidogrel oder eben auch einzelne neuere orale Antikoagulantien empfohlen.

Von daher ist für mich die Aussagekraft dieser AVERROES-Studie ziemlich unklar. Ich meine auch, dass der europäische Bewertungsbericht das genauso gesehen hat und herausgelesen zu haben, dass speziell für diese Gruppe eigentlich keine Zulassung vertretbar erschien. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wille. – Herr Raming, bitte.

Herr Dr. Raming (Boehringer Ingelheim): Das hat sich durch die Ausführungen von Herrn Wille von der AkdÄ erübrigt. Diesen können wir uns, was ASS angeht, vollumfänglich anschließen. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Krekler.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Danke. – Die Population, die in der AVERROES-Studie untersucht worden ist, ist eine durchaus existierende Population. Das war, glaube ich,

der Punkt, dass es diese Patienten nicht gäbe. Es gibt eine Arbeit von Bungard, eine Metaanalyse, die die Gründe darlegt, warum Patienten ungeeignet für Vitamin-K-Antagonisten sind. Im Grunde genommen deckt sich diese Population mit der, die in AVERROES eingeschlossen worden ist. Insofern gibt es diese Patienten. Wir sehen das auch zum Beispiel in dem AFNET-Register, das vom BMBF seit zehn Jahren gefördert wird, dass, und zwar abhängig vom Alter, immer mehr ältere Patienten auf Aspirin kommen; das heißt, es gibt Referenzen von Ärzten und auch von Patienten, dass eben keine Vitamin-K-Einstellung erfolgt. Insofern gibt es diese Gruppe. Es ist hochrelevant; das Ergebnis ist auch absolut eindeutig. Insofern verstehe ich die Diskussion hier nicht so ganz, dass es diese Patienten nicht gebe. Aber vielleicht helfen Sie mir noch mal auf die Sprünge, dass ich das weiter adressieren kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Vielleicht Herr Wille dazu; dann Frau Müller.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich habe nicht abgestritten, dass es die Patienten nicht gibt. Ich möchte sie gerne nur genauer definiert haben. Ich würde des Weiteren natürlich erst einmal entsprechend der gängigen bzw. aktuellen Leitlinienempfehlungen überlegen, warum diese Patienten denn nicht für eine Kombination mit ASS plus Clopidogrel geeignet sind, was nachweislich in einer großen Studie, ACTIVE C-Studie, der alleinigen Therapie mit ASS überlegen war, und warum für diese Patienten dann nicht andere Alternativen – Rivaroxaban, Dabigatran – gesucht werden. Ich will überhaupt nicht abstreiten, dass es spezifische Kontraindikationen und spezifische Probleme mit der VKA-Einstellung gibt. Diese Patienten gibt es sicherlich. Aber diese müsste man tatsächlich genau definieren. Und das ist im Grunde nicht gemacht worden, auch nicht bei dieser Unterteilung, wie jetzt die Datenlage ausgewertet wird. – Danke.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Die Gründe sind in der Publikation sehr explizit in etwa 40 Kategorien dargelegt. Das kann man alles nachlesen. Zum zeitlichen Verlauf: Die Zulassung der Kombination Clopidogrel/Aspirin ist erfolgt, nachdem die Studie AVERROES gemacht worden ist. Auch die NOACs, also Rivaroxaban, Dabigatran, hat es zu dem Zeitpunkt noch gar nicht gegeben. Das ist im Grunde genommen eigentlich der Hauptgrund, warum die Studie so durchgeführt worden ist und darauf basierend dann auch die Evidenz erbracht hat.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist: Wir haben zusammen mit der Fremdfirma Sanofi damals die Studie ACTIVE A unterstützt, durchgeführt, auf die Herr Wille abhebt. Hier gibt es in der Kombination mit Clopidogrel auch signifikant mehr schwere Blutungen, und man muss eine sehr strenge Risiko-Nutzen-Abwägung machen, welchen Patienten man eine Kombination Aspirin/Clopidogrel anstelle von Aspirin gibt. Das war die damalige Fragestellung eben in der Ära vor den neuen oralen Antikoagulanzen. Es hat eine Zulassung darauf gegeben, aber in den Leitlinien – die ESC-Leitlinie ist da, denke ich mir, eigentlich die wesentliche Leitlinie, die auch die Risiko-Nutzen-Abwägung bringt –, ist für Aspirin/Clopidogrel weitgehend kein Raum mehr. Das heißt, in der heutigen Zeit würde man das sicherlich so nicht verfolgen, es sei denn, es handelt sich um Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung und einem Stent, wo man so was machen muss, wo man dann auch noch immer in der Zwickmühle ist, zu schauen, ob man den Patienten einer Triple-Kombination unterziehen muss. Diese Fragestellungen sind bei uns auf der Agenda, und wir werden hierzu entsprechende Studien designen und auch durchführen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Krekler. – Frau Müller und Herr Wille.

(Frau Dr. Müller, an Herrn Dr. LangHeinrich gewandt: Wollten Sie?)

– Nein, Herr LangHeinrich hatte zurückgezogen. Das war eben beantwortet worden.

Frau Dr. Müller: Gut. – Ich möchte zurückkommen auf den Punkt vom Anfang, und zwar Ihre Begründung, warum die Studie – Sie haben das ja klar ausgeführt – vorzeitig abgebrochen wurde. Es war ja eine geplante Zwischenanalyse, es waren vordefinierte Kriterien, das hat ein unabhängiges Data Monitoring Committee entschieden, alles sehr sachgerecht und wie es sein sollte. Das ist ja ein Spannungsbereich zwischen dem Schutz von Patienten, also dass man ab einem bestimmten Zeitpunkt abbricht, und der größtmöglichen Aussagesicherheit, die man zu dem Zeitpunkt unserer Einschätzung nach eher noch nicht erreicht hat. Denn wenn man warten würde, bis man sozusagen größtmögliche Sicherheit hat, dann würde man ja die Patienten unnötig gefährden. Die Frage ist nun: Würden Sie das tatsächlich so vertreten, wie ich das jetzt verstanden haben, dass sich aufgrund der Tatsache, dass Sie sich da ganz lege artis und korrekt verhalten haben, nur ein Beleg ableiten lässt, weil Sie sozusagen diese Abbruchkriterien getroffen haben, oder habe ich das falsch verstanden?

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Die Planung, welcher Studienerfolg, erfolgt analog den Planungen von nicht sequenziellen Studien. Das heißt, man macht eine Fallzahlschätzung und hat im Prinzip dort die Spielregeln wie bei einer nichtsequenziellen Studie, dass man sagt, man muss das α -Niveau von 5 Prozent halten. Das α -Niveau wird aber nach gewissen statistischen Kriterien auf die Analysezeitpunkte verteilt, sodass das sichergestellt ist. Es gibt mathematische Kriterien, nach denen man abrechnen oder nicht abrechnen kann, die prädefiniert sind. Und diese Studien werden natürlich sowohl von den Zulassungsbehörden als auch von der Ethikkommission genehmigt.

Die Frage der Sicherheit, also: „Wann treffe ich die Entscheidung?“, ist vorab mathematisch definiert, ähnlich wie bei den klassischen Studien. Dadurch ist es im Prinzip auch so, dass ich damit den Beleg erlange, den Nachweis einer Wirksamkeit.

Herr Hecken (Vorsitzender): Also, der Exit-Punkt ist vorher definiert. Er wird nicht willkürlich festgelegt.

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Genau.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Ich habe jetzt Herrn Wille, Herrn Kaiser, Herrn Eydung. Dann würde ich da gerne einen Cut machen. Wir können das noch vier Stunden diskutieren, aber das fördert die Erkenntnis nicht. – Also, bitte schön.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich möchte nur noch eine ganz kurze Anmerkung machen zu Clopidogrel und ASS. Dass es in den Leitlinien keine Rolle mehr spielt, ist einfach nicht richtig. In mehreren amerikanischen, kanadischen und australischen Leitlinien wird es genau, wie ich es vorhin dargestellt habe, positioniert. Im Gegenteil: ASS spielt keine Rolle mehr; und die einzige Leitlinie, die halt dieser Kombination keinen großen Stellenwert mehr einräumt, ist die europäische Leitlinie – das aber, weil anstelle dessen eben die anderen auch mit empfohlen werden. Hier bliebe für mich die Frage: Warum ein Vergleich mit ASS? – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Kaiser und dann Herr Eyding.

Herr Dr. Kaiser: Zu Clopidogrel. Clopidogrel hat eine eingeschränkte Zulassung; das muss man auch beachten. Es hat eben nur eine Zulassung für Patienten mit geringem Blutungsrisiko. Man muss sich fragen, ob das ausgerechnet diejenigen Patienten sind, die jetzt eben für die VKA-Therapie nicht infrage kommen. Das ist, glaube ich, nicht unbedingt die Patientenklintel. Die Zulassung muss man hier schon genau beachten.

Zur Eignung der Studie als Beleg. Dass rein formal bestimmte Kriterien erfüllt werden, heißt natürlich nicht, dass man für die konkrete Fragestellung der Nutzenbewertung einen Beleg hat. Diese Studie hat ja gewisse andere Probleme, auch der Interpretierbarkeit und der Übertragbarkeit, die unter anderem sowohl im EPAR angesprochen worden sind als auch von uns, beispielsweise die Auswahl der Patienten nach objektiven oder subjektiven Kriterien. Sie sehen zwar keinen Subgruppeneffekt zwischen den sogenannten objektiven und subjektiven, aber die Objektivität der Auswahlkriterien selber, des Recruitments für diese Studie, sind ja auch im EPAR kritisiert worden.

Man muss sich also schon fragen: Sind das die richtigen Patienten? Nur weil dieses eine formale Kriterium erfüllt ist, zu sagen: „Damit ist ein Beleg gegeben“, wäre eine etwas verkürzte Schlussfolgerung. Sie müssen sich überlegen, ob die Studie die Aussage abschließend für die Nutzenbewertung trifft.

Daneben bleibt auch noch das Problem der unterschiedlichen ASS-Dosis und einer ASS-Dosis, die in diesem Bereich in Deutschland so nicht bzw. nur teilweise verwendet wird, ganz überwiegend aber in einem bestimmten Bereich oder nur in einer bestimmten Dosis. Auch dieses Merkmal ist wieder aus dem bekannten methodischen Problem so nicht zu interpretieren. Aber es zeigen sich Unterschiede bei bestimmten ASS-Dosen. Damit haben Sie im Grunde genommen keine Studie, die für die Fragestellung hier in Deutschland ganz sicher abschließend eine Aussage bringt. Wir denken nach wie vor, auch nach Ihren Ausführungen in den Stellungnahmen, dass sich daraus kein Beleg ergibt, sondern eigentlich nur ein Hinweis.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser. – Herr Muschaweck, Herr Eyding und Herr Wörmann. Dann würde ich die Rednerliste schließen.

Herr Dr. Muschaweck (Bristol-Myers Squibb): Vielleicht ganz kurz noch. Die verschiedenen zweckmäßigen Vergleichstherapien – auch in der Patientenpopulation für Patienten, die für Vitamin K ungeeignet sind – sind natürlich ausreichend und intensiv mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss im Rahmen des Beratungsgesprächs diskutiert worden. Das Ergebnis ist das Ergebnis. Ich glaube, auch die Entscheidung, die NOACs, die anderen neuen oralen Antikoagulanzen an der Stelle nicht auszuwählen, war eine bewusste Entscheidung, weil sie eben erst sehr neu auf dem Markt waren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das ist richtig. Das stimmt.

Herr Dr. Muschaweck (Bristol-Myers Squibb): Insofern ist die Kritik da.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Auch ich möchte auf den vorzeitigen Abbruch zu sprechen kommen. Ich glaube, ich kann dem, was Herr Leverkus ausgeführt hat, folgen, dass das sicher ist. Die Frage ist noch nach dem Ausmaß, nach dem Effekt, den man dann misst. Es gibt ja viele Untersuchungen, die zeigen, dass das Ausmaß eigentlich durch den vorzeitigen Abbruch unterschätzt wird. Da würde ich Sie einfach noch einmal bitten, das zu kommentieren – vielleicht auch das IQWiG – warum das bei der Bewertung der Studie eigentlich keine große Rolle gespielt hat, was das Ausmaß des Zusatznutzens angeht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? Möchte der pU oder das IQWiG etwas dazu sagen? – Das IQWiG möchte nichts dazu sagen. Der pU? – Herr Leverkus.

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Es ist richtig, dass es möglich ist, dass der Effektschätzer „biased“ ist. Das ist aber im Prinzip auch bei der IQWiG-Bewertung berücksichtigt worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding fragt, inwiefern.

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Ja, das ist bei der Einschätzung, bei dem Beleg, Hinweis, glaube ich, berücksichtigt worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das habe ich nicht gesehen. Hinweis oder Beleg zielen nämlich ein Stück weit auf die Ergebnisqualität ab; „beträchtlich“ oder „gering“ oder „erheblich“ ist dann der Effekt. Und Herr Eyding hat ja nach den Auswirkungen auf den Effekt und nicht auf das Ausmaß des wissenschaftlichen Beleges in seiner Frage abgezielt, wenn ich das richtig verstanden habe. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Dann sage ich doch etwas dazu. Es ist nicht explizit berücksichtigt worden genau in dem Sinne, wie Sie es jetzt gerade beschrieben haben; wir haben eben nicht gesagt, das ist geringere Ergebnissicherheit oder so was. Implizit findet das insofern Berücksichtigung, als dass Sie bei einer Studie, die vorzeitig abgebrochen wird, weniger Ereignisse haben und damit eine geringere Präzision der Schätzung und damit ein breiteres Konfidenzintervall, und bei unserer Methodik zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens spielt das Konfidenzintervall eine große Rolle. Die Analysen für vorzeitig abgebrochene Studien zeigen ja nicht eine grundsätzliche Effekturnkehr, sondern sie zeigen gegebenenfalls einen geringeren Effekt bezogen auf den Effektschätzer, bezogen auf die Präzision und die untere Grenze des Konfidenzintervalls aber nicht. Insofern spielt das, denke ich, für die Ausmaßbestimmungen keine Rolle.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Herr Eyding hat genickt. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte nur ganz sicherstellen, dass die Studie nicht völlig schlechtgemacht wird. Das ist keine intellektuell so befriedigende Studie wie manch andere Studien mit vielen Patienten, die sehr homogen sind. Ich glaube, diese Studie ist ziemlich nah an der Realität dran; denn die Gruppe der Patienten, die für VKA nicht geeignet sind, und auch die, die wir nicht mit Clopidogrel und ASS zusätzlich behandeln würden, ist überhaupt nicht klein, gerade weil das Risiko ASS und Clopidogrel ziemlich hoch ist, was Blutungsrisiken angeht. Ich habe noch einmal nachgesehen: Über die Hälfte der Patienten in dieser Studie hatten mehr als einen Grund, nicht VKAs zu bekommen. Das ist eben bei älte-

ren Patienten keine kleine Gruppe. Insofern glaube ich schon, dass man das in die Nutzenbewertung hereinbringen muss, dass das keine kleine Gruppe ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Ich frage mal in die Runde: Gibt es noch weitere Fragen? – Herr Wille, bitte schön.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich möchte fragen, ob wir noch auf die zweckmäßige Vergleichstherapie für die VKA-Gruppe kommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Möchte dazu jemand Fragen stellen?

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich habe eine Frage dazu.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, das dürfen Sie, gerne. – Wenn Sie noch eine Frage außer der Frage, ob wir noch darauf zu sprechen kommen, haben, dann dürfen Sie die stellen.

(Heiterkeit)

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Gut. Es ist ja so: Die Studien sind mit Warfarin als Vergleichstherapie gemacht worden, und bei uns ist, glaube ich, 99 : 1 die Verordnung Phenprocoumon. Das ist ja in der Dossierbewertung thematisiert worden. Ich finde, dass diese Unsicherheit nicht zu unterschätzen ist. Es gibt tatsächlich bisher keine direkten Vergleichsuntersuchungen mit patientenrelevanten Endpunkten. Es gibt vergleichende Beobachtungsstudien, die gezeigt haben oder darauf hinweisen – ich sage das mal vorsichtig –, dass mit Phenprocoumon eine stabilere und auch sichere Einstellung im Vergleich zu Warfarin möglich ist. Ich habe mich so ein bisschen gefragt, warum hier diese VKAs als Gruppe akzeptiert werden. Aus anderen Verfahren kenne ich das so, dass dann, wenn das gemacht wird, tatsächlich auch die Äquivalenz positiv nachgewiesen worden sein muss. Das sehe ich in diesem Fall eigentlich nicht. Das ist die Frage, die ich habe. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wille. Ich muss an der Stelle sagen, dass das, was jetzt von Ihnen hier hinterfragt wird, dem pU von uns so zugestanden worden ist. Wir haben eben hier entsprechende Definitionen vorgenommen. Ob die am Ende richtig waren, das mag dahingestellt sein. Wobei ich sage, es spricht eine generelle Vermutung dafür, dass die von uns bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie immer richtig ist.

(Heiterkeit)

Das möchte ich auch gerne im Protokoll so sehen,

(Heiterkeit)

weil das ja an jeder Stelle immer dann, wenn es in andere Richtungen geht, hinterfragt und kritisiert wird. Aber wenn man sich die Frage, die man sich in der Tat stellen kann, gerade wenn man sich die ASS-Population anschaut, stellt, ob da möglicherweise eine Studie deshalb so früh wegen grandioser Überlegenheit abgebrochen worden ist, weil möglicherweise die zweckmäßige Vergleichstherapie doch nicht so adäquat war, ist darauf zu sagen: Das ist etwas, was man hier an der Stelle dem pharmazeutischen Unternehmer als vom G-BA vorgegeben und zugestanden ansehen muss. – Insofern muss auf dieser Basis auch bewertet werden. Herr Wille dazu.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ganz kurz ein Kommentar. Es ist wahrscheinlich aber auch erlaubt, andere Bewertungen zu haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Natürlich. Man muss sie nur relativieren angesichts dessen, was wir gefordert haben. Denn wir messen in anderen Fällen ja auch an der von uns vor- bzw. aufgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie, die an vielen Stellen eben auch in andere Richtungen kritisch hinterfragt wird. Nur darauf wollte ich hinweisen. Ich wollte damit keine Bewertung vornehmen, sondern nur sagen, dass es hier keine willkürliche Auswahl durch den pU gegeben hat, sondern nach Beratung durch den G-BA eben hier entsprechende Dinge angelegt worden sind. Okay.

Dann sehe ich keine weiteren Fragen mehr. Möchten Sie noch etwas sagen, Herr Neugebauer? Ich glaube, es ist alles erschöpfend gesagt worden.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Es ist, denke ich, alles erschöpfend diskutiert worden. – Ich bedanke mich für den konstruktiven Dialog. Ich hoffe, wir konnten so weit Ihre Fragen beantworten. Vielen Dank dafür.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wir bedanken uns auch. Wir werden jetzt die entsprechenden Beratungen anzustellen haben und werden uns mit den hier gerade diskutierten Fragestellungen – Wie sieht es mit den Ergebnissen aus in Abhängigkeit von der Vergleichstherapie? Wie sieht es aus mit den Ergebnissen mit Blick auf gut eingestellte Patienten? Welche Relevanz haben diese Dinge? Was ist hinsichtlich der Ergebnissicherheit in der ASS-Gruppe, wo eine Studie relativ flott abgebrochen wurde, zu sagen? Wie sind hier die daraus abzuleitenden Schlussfolgerungen zu bewerten? – in der gewohnten Art und Weise auseinandersetzen und das auch mit der uns gegebenen Akkuratessse tun.

Wir bedanken uns dafür, dass Sie hier waren. Ich wünsche Ihnen einen guten Heimweg und noch einen schönen Tag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12.57 Uhr

Nachgereichte Unterlagen der Bristol-Myers Squibb GmbH zur mündlichen Anhörung

Von: Muschaweck, Florian [mailto:Florian.Muschaweck@bms.com]
Gesendet: Freitag, 17. Mai 2013 14:48
An: nutzenbewertung35a@g-ba.de
Cc: Neugebauer, Dierk; Leverkus, Friedhelm
Betreff: Apixaban - 2013-01-01-D-053 - Erläuterung zur durchgeführten Re-Analyse

Sehr geehrte Frau Glaue,
sehr geehrte Damen und Herren,

Heute erhalten Sie die versprochene Erläuterung zur durchgeführten Re-Analyse der unerwünschten Ereignisse.

Ausgangssituation: Aufgrund fehlender Information zu Endpunkt-bereinigten Übersichten zu unerwünschten Ereignissen wurde eine Re-Analyse der unerwünschten Ereignisse, schweren unerwünschten Ereignisse und Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse durchgeführt. Hierbei sollten alle von einem unabhängigen Komitee bestätigten Endpunkte wie: Schlaganfall, Systemische Embolie und Blutungen (Primäre Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte) für die Analyse unbeachtet bleiben um so einen Überblick über Verteilungen der verbleibenden unerwünschten Ereignisse und damit das „bereinigte“ Sicherheitsprofil zu bekommen. Zugrundliegende Hypothese der Analyse war, dass auch das um Endpunkte bereinigte Sicherheitsprofil von Apixaban eine Nichtunterlegenheit gegenüber VKA aufweist.

Die Analysen wurden auf der „On Treatment“ Population berechnet, da Blutungsendpunkte verwendet wurden. Preferred Terms (PT) aus validierten MedDRA Listen wurden genutzt, um Schlaganfall-Ereignisse, systemische Embolien und Blutungsereignisse in der Sicherheitsdatenbank zu identifizieren.

Die Analysen wurden allgemein und in spezifischen Alterssubgruppen durchgeführt, folgende Subgruppen wurden verwendet:

- 1) < 65
- 2) ≥ 65 - <75
- 3) ≥ 75 Jahre

Es wurden für alle System Organ Classes (SOC) bereinigte, deskriptive Statistiken in Form von Häufigkeitstabellen nach Alterskategorien berichtet, um die Verteilung der unerwünschten Ereignisse in den Behandlungsgruppen darzustellen. Die vollständige deskriptive Übersicht finden Sie im Anhang zu unserer schriftlichen Stellungnahme (Dokumentenname: „Anhang_Dokumentation_Sonderauswertung_ARISTOTLE_“).

Zusätzlich wurden Cox-Modelle für proportionale Hazards angepasst um folgende Analysen

durchzuführen:

- 1) Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis
- 2) Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis
- 3) Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses
- 4) Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses

Für alle Modelle wurde die Behandlungsgruppe als Kovariable verwendet. In der Gesamtpopulation wurde sowohl nach geographischer Region als auch nach „früherer VKA Exposition“ stratifiziert. In den Subgruppenanalysen Alter wurde dagegen nur nach „früherer VKA Exposition“ stratifiziert. Hazard Ratios und ihre 95% Konfidenzintervalle wurden dargestellt.

Als weitere Datei im Anhang befindet sich eine Publikation von Austin et.al. Dieses Paper befasst sich mit der Problematik des multiplen Testens und der Möglichkeit des Auffindens falsch positiver Ergebnisse.

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie diese Informationen dem zuständigen Unterausschuss zur Bewertung zukommen lassen. Bei weiteren Fragen oder Unklarheiten zögern Sie bitte nicht, sich an uns zu wenden.

Mit freundlichen Grüßen,

i.V. DR. FLORIAN MUSCHAWECK | Market Access

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Arnulfstraße 29, D - 80636 München

Phone: +49 89 121 42 241 Mobile +49 151 12 55 17 19

Email: florian.muschaweck@bms.com



Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Arnulfstraße 29, 80636 München, Briefanschrift: 80632 München, www.b-ms.de
Registergericht München HRB 154472
Vorsitzender des Aufsichtsrates: François Duplaix
Persönlich haftender Gesellschafter: Bristol-Myers Squibb Verwaltungs GmbH mit Sitz in München, Registergericht München
HRB 149502
Geschäftsführung: Han Steutel

This message (including any attachments) may contain confidential, proprietary, privileged and/or private information. The information is intended to be for the use of the individual or entity designated above. If you are not the intended recipient of this message, please notify the sender immediately, and delete the message and any attachments. Any disclosure, reproduction, distribution or other use of this message or any attachments by an individual or entity other than the intended recipient is prohibited.

2. **Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a
SGB V**

Vorgang: 2013-01-01-D-053; Apixaban (neues AWG)

Stand: Februar 2012

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

[Firmenadresse]

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

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Phenprocoumon, Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran, Dipyridamol/ASS, Clopidogrel, ASS
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<p>Verordnungseinschränkung Clopidogrel (AM-RL, Anlage III, Nr. 21): Clopidogrel als Monotherapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, mit ischämischem Schlaganfall oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Dies gilt nicht für Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> - pAVK-bedingter Amputation oder Gefäßintervention oder - diagnostisch eindeutig gesicherter typischer Claudicatio intermittens mit Schmerzurückbildung in < 10 min bei Ruhe oder - Acetylsalicylsäure-Unverträglichkeit, soweit wirtschaftliche Alternativen nicht eingesetzt werden können. <p>Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens - Verordnungsaußchluss Dipyridamol/ASS (AM-RL, Anlage III, Nr. 53): Auswertung der Stellungnahmen derzeit laufend</p>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe Recherche und Synopse der Evidenz</i>
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	nicht angezeigt
[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	nicht angezeigt

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
[Firmenadresse] B01AF02 ELIQUIS®	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).
Acetylsalicylsäure B01AC06 ASS STADA®	Vorbeugung von transitorischen ischämischen Attacken (TIA) und Hirninfarkten, nachdem Vorläuferstadien aufgetreten sind.
Phenprocoumon B01AA04 Marcumar®	Behandlung und Prophylaxe von Thrombose und Embolie. Langzeitbehandlung des Herzinfarktes, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen gegeben ist.
Phenprocoumon B01AA04 Phenpro.-ratiopharm®	Langzeitbehandlung und Vorbeugung – der Blutpfropf-Bildung (venöse und arterielle Thrombosen) – des Verschlusses von Blutgefäßen durch Blutpfropf (venöse und arterielle Embolien).
Warfarin-Natrium B01AA03 Coumadin®	Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen
Dabigatranetexilat B01AE07 Praxada®	Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> • Vorausgegangener Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder systemische Embolie • Linksventrikuläre Ejektionsfraktion $< 40\%$ • Symptomatische Herzinsuffizienz, \geq New York Heart Association (NYHA) Klasse 2 • Alter ≥ 75 Jahre • Alter ≥ 65 Jahre einhergehend mit einer der folgenden Erkrankungen: Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung oder arterielle Hypertonie
Rivaroxaban B01AF01 Xarelto®	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese.

Clopidogrel B01AC04 Iscover®	Prävention atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse bei Vorhofflimmern, Bei erwachsenen Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen wenigstens ein Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse vorliegt, die keine VKA-Therapie erhalten können und die ein geringes Blutungsrisiko aufweisen, ist Clopidogrel in Kombination mit ASS angezeigt zur Prophylaxe atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse, einschließlich Schlaganfall.
Ticlopidin B01AC05 Ticlopidin-ratiopharm®	Zur Prophylaxe von thrombotischem Hirninfarkt bei Patienten nach transitorischen ischämischen Attacken (TIA), reversiblen ischämischen neurologischen Defizit (RIND) bzw. zur Prophylaxe bei Patienten, die einen thrombotischen Hirninfarkt durchgemacht haben (Sekundärprophylaxe). Diese Indikationen gelten nur für Patienten, bei denen eine Behandlung mit Acetylsalicylsäure nicht vertretbar ist.
Dipyridamol/ASS B01AC07/06 Aggrenox®	Sekundärprävention von ischämischen Schlaganfällen und transitorischen ischämischen Attacken – TIA.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Indikation für die Recherche: Schlaganfallprophylaxe

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Schlaganfallprophylaxe“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.02.2012 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 263 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 34 Quellen eingeschlossen. Die Evidenzsynopse enthält ergänzend eine Darstellung pivotaler Studien von besonderer Bedeutung. Insgesamt ergab dies 36 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

G-BA/IQWIG/andere Beschlüsse	
<p>IQWIG (2011): Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Es gibt einen Hinweis auf einen Nutzen der Kombinationsbehandlung mit Dipyridamol + ASS bezüglich der Verhinderung nicht-tödlicher Schlaganfälle und transitorisch ischämischer Attacken in der Langzeittherapie (Behandlungsdauer mindestens 12 Monate). ▪ Es gibt keinen Beleg dafür, dass die Kombinationsbehandlung die Mortalität reduziert. Dem Hinweis auf einen Nutzen stehen Hinweise auf einen Schaden durch das Auftreten von schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Blutungen, Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschten Ereignissen insgesamt gegenüber. ▪ Es gibt keinen Beleg dafür, dass die Kombinationsbehandlung mit Dipyridamol + ASS einen Zusatznutzen gegenüber einer Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder Clopidogrel) hat. Dabei gibt es keinen Anhaltspunkt dafür, dass sich diesbezüglich ein Unterschied in den Aussagen ergibt, wenn ASS oder Clopidogrel allein als Vergleichstherapie betrachtet werden. ▪ Dem fehlenden Zusatznutzen steht ein Beleg für einen größeren Schaden unter der Kombinationsbehandlung gegenüber. Dieser größere Schaden ergibt sich insbesondere aufgrund häufiger auftretender schwerwiegender Blutungen in der Langzeittherapie. ▪ <u>Hinweis:</u> Dies ist das Ergebnis einer vornehmlich medizinisch begründeten zusammenfassenden Betrachtung gegenüber den Komparatoren Clopidogrel und ASS; ein separater Komparatorvergleich ergibt in beiden Fällen statistisch nicht signifikante Resultate zuungunsten der Kombinationsbehandlung, die dann aber in der Zusammenfassung bei nicht heterogener Datenlage statistisch signifikant werden. Bei Patienten unter 65 Jahre treten auch intrakranielle Blutungen häufiger auf (im Vergleich mit Clopidogrel). Es gibt keinen Beleg dafür, dass unter Dipyridamol + ASS im Vergleich mit ASS oder Clopidogrel andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse häufiger auftreten. Darüber hinaus gibt es für die Kurzzeittherapie einen Hinweis und für die Langzeittherapie einen Beleg dafür, dass Studien-

	abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse unter Kombinationsbehandlung häufiger auftreten.
--	--

Leitlinien										
<p>DSG (2008): Primär- und Sekundärprävention der zentralen Ischämie</p>	<p>Primärprävention - Vorhofflimmern</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern und begleitenden vaskularen Risikofaktoren (Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Alter > 75 Jahre) sollen oral antikoaguliert werden mit einer Ziel-INR von 2,0-3,0 (Evidenzlevel: A). • Bei Patienten ohne vaskuläre Risikofaktoren im Alter über 65 Jahren und Vorhofflimmern wird Acetylsalicylsäure (100-300 mg) empfohlen (Evidenzlevel: B). ASS wird ebenfalls eingesetzt bei Patienten mit Kontraindikationen für orale Antikoagulationen wie ausgeprägte zerebrale Mikroangiopathie, manifeste Demenz und erhöhte Sturzgefahr. • Die Kombination einer oralen Antikoagulation mit Thrombozytenfunktionshemmern bei Patienten mit Vorhofflimmern und stabiler koronarer Herzkrankheit sollte vermieden werden, da es hierbei zu vermehrten Blutungskomplikationen ohne Reduktion vaskularer Ereignisse kommt (Evidenzlevel: B). • Die Kombination von 75 mg ASS und 75 mg Clopidogrel ist nicht wirksamer als die Monotherapie mit Clopidogrel oder Acetylsalicylsäure, führt aber zu vermehrten Blutungskomplikationen (Evidenzlevel: A). • Die Kombination von ASS und Clopidogrel ist weniger wirksam als eine orale Antikoagulation mit Warfarin bei identischer Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen. Da das Insultrisiko jedoch stark vom AF-Typ und dem vaskulären Risikoprofil abhängig ist, wird eine differenzierte Primärprävention empfohlen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei Patienten unter 65 Jahren ohne weitere Risikofaktoren besteht ein geringes Schlaganfallrisiko, so dass keine gesicherte Indikation für eine anti-thrombotische Therapie besteht, optional kann eine ASS-Therapie erfolgen. ○ Patienten unter 65 Jahren mit Risikofaktoren und Patienten im Alter von 65-75 Jahren ohne Risikofaktoren besitzen ein intermediäres Risiko und sollten zumindest mit ASS behandelt werden. ○ Patienten mit hohem Thrombembolierisiko dagegen sollten dauerhaft und konsequent oral antikoaguliert werden. 									
<p>Camm (2010): Guidelines for the management of atrial fibrillation (ESC Guideline)</p> <p style="text-align: center;"><u>und</u></p>	<p>ESC 2010: Approach to thromboprophylaxis in patients with AF</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>In general:</u> Recommendations for antithrombotic therapy should be based on the presence (or absence) of risk factors for stroke and thrombo-embolism, rather than on an artificial division into high, moderate, or low risk categories (AI). <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Risk category</th> <th style="text-align: center;">CHA2DS2VASc score</th> <th style="text-align: left;">Recommended antithrombotic therapy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;">One 'major' risk factor or ≥ 2 'clinically relevant non-major' risk factors</td> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;">≥ 2</td> <td style="vertical-align: middle;">OAC¹ (LoE: AI)</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">One 'clinically relevant non-major' risk factor</td> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;">1</td> <td style="vertical-align: middle;">Either OAC or aspirin 75-325 mg daily. <i>Preferred:</i> OAC rather than aspirin (LoE: A/B I)</td> </tr> </tbody> </table>	Risk category	CHA2DS2VASc score	Recommended antithrombotic therapy	One 'major' risk factor or ≥ 2 'clinically relevant non-major' risk factors	≥ 2	OAC ¹ (LoE: AI)	One 'clinically relevant non-major' risk factor	1	Either OAC or aspirin 75-325 mg daily. <i>Preferred:</i> OAC rather than aspirin (LoE: A/B I)
Risk category	CHA2DS2VASc score	Recommended antithrombotic therapy								
One 'major' risk factor or ≥ 2 'clinically relevant non-major' risk factors	≥ 2	OAC ¹ (LoE: AI)								
One 'clinically relevant non-major' risk factor	1	Either OAC or aspirin 75-325 mg daily. <i>Preferred:</i> OAC rather than aspirin (LoE: A/B I)								

<p>NICE (2008): Stroke: Diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA)</p>	<p>Recommendations (general):</p> <ul style="list-style-type: none"> • People with disabling ischaemic stroke who are in atrial fibrillation should be treated with aspirin 300 mg for the first 2 weeks before considering anticoagulation treatment.
<p>Kalra (2007): Antithrombotic treatment in atrial fibrillation</p>	<pre> graph TD Start[Patients with paroxysmal, persistent, permanent AF] --> Risk[Determine stroke/thromboembolic risk 1] Risk -- High --> HighRisk[High risk: • Previous ischaemic stroke/TIA or thromboembolic event • Age ≥75 years, with hypertension, diabetes or vascular disease* • Clinical evidence of valve disease or heart failure, or impaired left ventricular function on echocardiography] Risk -- Moderate --> ModRisk[Moderate risk: • Age ≥65 years, with no high-risk factors • Age <75 years, with hypertension, diabetes or vascular disease*] Risk -- Low --> LowRisk[Low risk: • Age <65 years, with no moderate or high risk factors] HighRisk --> Warfarin[Anticoagulation with warfarin] ModRisk --> Consider[Consider anticoagulation or aspirin 2] LowRisk --> Aspirin[Aspirin 75-300 mg/day if no contraindications] Warfarin --> Contraindications{Contraindications to warfarin?} Contraindications -- No --> WarfarinTarget[Warfarin, target INR 2.5 (range 2.0 to 3.0)] Contraindications -- Yes --> Aspirin Consider --> Aspirin Aspirin --> Reassess[Reassess risk stratification whenever individual risk factors are reviewed] </pre>
<p>Cairns (2011): Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: Prevention of Stroke and Systemic Thromboembolism in Atrial Fibrillation and Flutter. <i>und:</i></p> <p>Adams (2008): Stroke: Guidelines for Prevention of Stroke in Patients</p>	<p>Stroke management in patients with AF: We recommend that patients with AF or AFL who experience a stroke be managed acutely according to the published guidelines of the <i>American Heart and American Stroke Associations</i> (Strong Recommendation, Moderate- Quality Evidence) (<i>siehe hierzu: Adams 2008 & Furie 2011</i>)</p> <hr/> <p>Recommendations for Atrial Fibrillation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • For patients with ischemic stroke or TIA with persistent or paroxysmal (intermittent) AF, anticoagulation with adjusted-dose warfarin (target INR, 2.5; range, 2.0 to 3.0) is recommended (Class I, Level of Evidence A)

<p>With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack</p>	<ul style="list-style-type: none"> For patients unable to take oral anticoagulants, aspirin 325 mg/d is recommended (Class I, Level of Evidence A).
<p>Lindsay (2008): Canadian Best Practice Recommendations for Stroke Care</p> <p><u>und:</u></p> <p>Furie (2011): Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack : A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association</p>	<p>Best practice recommendation: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients with stroke and atrial fibrillation should be treated with warfarin at a target international normalized ratio of 2.5, range 2.0 to 3.0 (target international normalized ratio of 3.0 for mechanical cardiac valves, range 2.5 to 3.5) [Evidence Level A], if they are likely to be compliant with the required monitoring and are not at high risk for bleeding complications (ASA, AU, CSQCS, ESO, SIGN, VA/DoD). <p>-----</p> <p>Recommendations</p> <ul style="list-style-type: none"> For patients with ischemic stroke or TIA with paroxysmal (intermittent) or permanent AF, anticoagulation with a vitamin K antagonist (target INR 2.5; range, 2.0 to 3.0) is recommended (Class I; Level of Evidence A). For patients unable to take oral anticoagulants, aspirin alone (Class I; Level of Evidence A) is recommended. The combination of clopidogrel plus aspirin carries a risk of bleeding similar to that of warfarin and therefore is not recommended for patients with a hemorrhagic contraindication to warfarin (Class III; Level of Evidence B). (<u>Note:</u> New recommendation) (For patients with AF at high risk for stroke (stroke or TIA within 3 months, CHADS2 score of 5 or 6, mechanical or rheumatic valve disease) who require temporary interruption of oral anticoagulation, bridging therapy with an LMWH administered subcutaneously is reasonable (Class IIa; Level of Evidence C).
<p>Singer (2008): Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guideline (8th edition). (<u>Siehe auch: Goldstein 2006: Primary Prevention of Ischemic Stroke A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council</u>)</p>	<p>Recommendations for AF:</p> <ol style="list-style-type: none"> In patients with AF, including those with paroxysmal AF, who have had a prior ischemic stroke, TIA, or systemic embolism, we recommend long-term anticoagulation with an oral vitamin K antagonist, such as warfarin, targeted at an INR of 2.5 (range, 2.0 to 3.0) because of the high risk of future ischemic stroke faced by this set of patients (Grade 1A). Timing of the initiation of VKA therapy after an acute ischemic stroke involves balancing the risk of hemorrhagic conversion with short-term risk of recurrent ischemic stroke and is addressed in the chapter by Albers et al in this supplement. In patients with AF, including those with paroxysmal AF, who have two or more of the following risk factors for future ischemic stroke, we recommend long-term anticoagulation with an oral VKA, such as warfarin, targeted at an INR of 2.5 (range, 2.0 to 3.0) because of the increased risk of future ischemic stroke faced by this set of patients (Grade 1A). Two or more of the following risk factors apply: (1) age > 75 years; (2) history of hypertension; (3) diabetes mellitus; and (4) moderately or severely impaired left ventricular systolic function and/or heart failure.¹ In patients with AF, including those with paroxysmal AF, with only one of the risk factors listed below, we recommend long-term antithrombotic therapy (Grade 1A), either as anticoagulation with an oral VKA, such as warfarin, targeted at an INR of 2.5 (range, 2.0 to 3.0) (Grade 1A), or as aspirin, at a dose of 75 to 325 mg/d (Grade 1B). For these patients at intermediate risk of ischemic stroke, we suggest a VKA rather than aspirin (Grade 2A). This set of patients with AF is defined by having one of the following risk factors: (1) age > 75 years; (2) history of hypertension; (3) diabetes mellitus; or (4) moderately or severely impaired left ventricular systolic function and/or heart failure.

<p><u>und</u></p> <p>Albers (2008): Antithrombotic and thrombolytic therapy for is- chemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)</p>	<p>4. In patients with AF, including those with paroxysmal AF, aged < 75 years and with none of the other risk factors listed above, we recommend long-term aspirin therapy at a dose of 75 to 325 mg/d (Grade 1B) because of their low risk of ischemic stroke.</p> <p>-----</p> <p>Recommendations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In patients with atrial fibrillation who have suffered a recent stroke or TIA, we recommend long-term oral anticoagulation (target INR, 2.5; range, 2.0-3.0) [Grade 1A]. • For patients with cardioembolic stroke who have contraindications to anticoagulant therapy, we recommend aspirin at a dose of 75–325 mg/d (Grade 1B). <p>-----</p> <p>¹ Remark: Recommendations 1 and 2 correspond to a recommendation of oral VKA therapy for individuals with a score ≥ 2 using the CHADS2 classification. For these and all other recommendations of long-term therapy in this chapter, <i>long-term</i> means lifelong unless a contraindication emerges.</p>
<p>SIGN (2008): Man- agement of pa- tients with stroke or TIA: assessment, investigation, im- mediate management and secondary preven- tion.</p>	<p>Recommendations for Patients with non-rheumatic atrial fibrillation and ischaemic stroke:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients with ischaemic stroke or TIA who are in atrial fibrillation should be offered warfarin with target INR 2.0-3.0. • In the absence of contraindications and patient preference for alternative treatment, warfarin should be offered routinely to elderly
<p>National Stroke Foundation (NSF; 2010): Clinical Guidelines for Stroke Management 2010</p>	<p>Recommendation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulation therapy for long-term secondary prevention should be used in people with ischaemic stroke or TIA who have atrial fibrillation or cardioembolic stroke (GRADE A).

<p>Ministry of healthcare and consumer affairs (MHCA ; 2009): Clinical Practice Guideline for Primary and Secondary Prevention of Stroke</p>	<p>PRIMARY PREVENTION OF STROKE <u>Recommendations for atrial fibrillation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • In patients with paroxistic, persistent or permanent atrial fibrillation, who present HIGH thromboembolic risk, treatment with oral anticoagulants with an INR target range of 2 to 3 over an indefinite period of time is recommended for primary prevention of stroke of cardioembolic origin. • In patients with paroxistic, persistent or permanent atrial fibrillation, who present MODERATE thromboembolic risk, treatments with anticoagulants or antiaggregants are reasonable therapeutic options for the primary prevention of cardioembolic stroke. • In patients with paroxistic, persistent or permanent atrial fibrillation, who present LOW thromboembolic risk or formal contraindications to oral anticoagulants, antiaggregant treatment with aspirin (100-300 mg/d) is recommended for primary prevention of cardioembolic stroke. <p>SECONDARY PREVENTION OF ICTUS <u>Recommendations for atrial fibrillation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Treatment with oral anticoagulants with an INR target range of 2 to 3 over an indefinite period of time is recommended in patients with paroxistic, persistent or permanent atrial fibrillation who have previously had a stroke and present no formal contraindications to treatment. • In cases where anticoagulant treatment is contraindicated, treatment with aspirin (300 mg/d) is an appropriate alternative. • Intensification of anticoagulation or addition of antiaggregant treatment (aspirin or triflusal) should be considered in patients with paroxistic, persistent or permanent atrial fibrillation, who receive correct doses of anticoagulant treatment and still present recurrent stroke or transient ischemic attack.
<p>Cochrane Reviews</p>	
<p>Aguilar et al. (2005): Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks.</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und ohne vorangegangene Schlaganfälle oder transitorische ischämische Attacken (TIAs).</p> <p>Vergleich: Aspirin (ASS) vs. Placebo/Nicht Behandlung oder anderen Plättchenaggregationshemmer (z.B. Aspirin, Clopidogrel, Ticlopidin, Dypiridamol, Indobufen, Triflusal)</p> <p>Endpunkte: Schlaganfälle (alle), ischämische Schlaganfälle, alle beeinträchtigenden oder tödlichen Schlaganfälle, Myokardinfarkte (tödlich oder nicht-tödlich), systemische Embolien, intrakranielle Blutungen (alle), bedeutsame extrakranielle Blutungen, vaskuläre Mortalität, Kombinationsendpunkt (bestehend aus: Schlaganfällen jeglicher Art, Myokardinfarkten oder vaskulärer Mortalität), Gesamtmortalität</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 3 Studien mit N= 1965 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Allgemein:</u> Die Dosierungen von Aspirin in den Gruppen variierten (75 mg bis 325 mg/Tag) • Es zeigte sich ein nicht stat. signifikant vorteilhafter Effekt unter einer Therapie mit ASS hinsichtlich der Endpunkte: Schlaganfälle (alle), ischämische Schlaganfälle, alle beeinträchtigenden und tödlichen Schlaganfälle und der Gesamtmortalität. • Der Kombinationsendpunkt wurde unter einer Therapie mit ASS stat. signifikant reduziert (OR: 0.71; 95%KI: 0.51-0.97). • Kein erhöhtes Risiko unter der OAC Therapie hinsichtlich intrakraniellen und bedeutsamen

	extrakraniellen Blutungen.
<p>Aguilar et al. (2005): Oral anti-coagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks.</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und ohne vorangegangene Schlaganfälle oder TIAs</p> <p>Vergleich: orale Antikoagulanzen (OAC) vs. Placebo oder Kontrolle (z.B. Aspirin)</p> <p>Endpunkte: Schlaganfälle (alle), ischämische Schlaganfälle, alle beeinträchtigenden oder tödlichen Schlaganfälle, Myokardinfarkte (tödlich oder nicht-tödlich), systemische Embolien, intrakranielle Blutungen (alle), bedeutsame extrakranielle Blutungen, vaskuläre Mortalität, Kombinationsendpunkt (bestehend aus: Schlaganfällen jeglicher Art, Myokardinfarkten oder vaskulärer Mortalität), Gesamtmortalität</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 5 Studien mit N= 2313 Studienteilnehmer):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Allgemein:</u> OAC Studien testeten alle mit Warfarin • Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 1.5 Jahren zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter der Therapie mit Warfarin hinsichtlich der Endpunkte: Schlaganfälle (alle) (OR: 0.39, 95% KI: 0.26 - 0.59); ischämische Schlaganfälle (OR: 0.34, 95% KI 0.23 - 0.52); alle beeinträchtigenden und tödlichen Schlaganfälle (OR: 0.47, 95% KI: 0.28 - 0.80); Gesamtmortalität (OR: 0.69, 95% KI: 0.50 - 0.94) und dem Kombinationsendpunkt (OR: 0.56, 95% KI: 0.42 - 0.76). • Kein erhöhtes Risiko hinsichtlich intrakraniellen und bedeutsamen extrakraniellen Blutungen unter einer Therapie mit OAC.
<p>Aguilar et al. (2007): Oral anti-coagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks.</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und ohne vorangegangene Schlaganfälle oder TIAs.</p> <p>Vergleich: Warfarin (angepasste Dosierung) bzw. andere Kumarine (Acenocumarol) vs. Aspirin bzw. andere Plättchenaggregationshemmer (z.B. Aspirin, Clopidogrel, Ticlopidin, Dipyridamol, Indobufen, Triflusal)</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primärer Endpunkt: Schlaganfälle (alle) • Sekundäre Endpunkte: Ischämische Schlaganfälle, alle beeinträchtigenden oder tödlichen Schlaganfälle, Myokardinfarkte (tödlich oder nicht-tödlich), systemische Embolien, intrakranielle Blutungen (alle), bedeutsame extrakranielle Blutungen, vaskuläre Mortalität, Kombinationsendpunkt (bestehend aus: Schlaganfällen jeglicher Art, Myokardinfarkten oder vaskulärer Mortalität), Gesamtmortalität <p>Ergebnisse (basierend auf 8 Studien mit N= 9598 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Allgemein:</u> Vergleich in den Studien war mit Warfarin und Aspirin (75–325 mg/Tag). • Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 1.9 Jahren/Studienteilnehmer zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer Therapie mit OAC hinsichtlich der Endpunkte:

	<p>Alle Schlaganfälle (alle) (OR: 0.68, 95% KI: 0.54 - 0.85), ischämische Schlaganfälle (OR: 0.53; 95% KI: 0.41 - 0.68) und systemische Embolien (OR: 0.48; 95% KI: 0.25 - 0.90).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich ein nicht stat. signifikanter Trend zum Vorteil einer OAC Therapie hinsichtlich der beeinträchtigenden oder tödlichen Schlaganfälle, sowie den Myokardinfarkten. • Vergleichbare Wirksamkeit der beiden Interventionen zeigte sich bei den Endpunkten: Vaskuläre Mortalität und der Gesamtmortalität. • Intrakranielle Blutungen waren stat. signifikant erhöht unter einer OAC Therapie (OR: 1.98; 95% KI: 1.20 - 3.28).
<p>Saxena & Koudstaal (2004): Anti-coagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack.</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Patienten mit nicht-rheumatischem Vorhofflimmern und vorangegangene Schlaganfälle oder TIAs.</p> <p>Vergleich: OAC vs. Plättchenaggregationshemmer</p> <p>Endpunkte: Alle bedeutsamen vaskulären Ereignisse, alle tödlichen und nicht-tödlichen wiederkehrenden Schlaganfälle, jede intrakranielle Blutung, bedeutsame extrakranielle Blutungen</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 2 Studien mit N= 1371 Patienten): <u>Allgemein: EAFT Studie (455 Patienten):</u> Vergleich Antikoagulanzen mit ASS (300 mg/Tag); durchschnittliche Nachbeobachtungszeit 2.3 Jahre. / SIFA Studie (916 Patienten): Vergleich (open-label) Antikoagulanzen mit Indobufen; Nachbeobachtungszeit 1 Jahr.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die kombinierten Ergebnisse zeigten einen stat. signifikanten Vorteil unter einer Therapie mit Antikoagulanzen im Vergleich zu einer Therapie mit Plättchenaggregationshemmern, hinsichtlich aller vaskulären Ereignisse (OR: 0.67, 95% KI: 0.50 - 0.91) und wiederkehrenden Schlaganfällen (OR: 0.49, 95% KI: 0.33 - 0.72). • Es traten stat. signifikant häufiger extrakranielle Blutungen unter der Therapie mit Antikoagulanzen auf (OR: 5.16; 95% KI: 2.08 - 12.83), bei jedoch einer allgemein niedrigen absoluten Differenz (2.8% pro Jahr vs. 0.9% pro Jahr in der EAFT Studie und 0.9% pro Jahr vs. 0% in der SIFA Studie). Eine Warfaringabe, führte nicht zu einem stat. signifikanten Anstieg intrakranieller Blutungen.
<p>Squizzato (2011): Clopidogrel versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease</p> <p><i>Hinweis: assessed as up-to-date: 2010</i></p>	<p><u>Hinweis:</u> Es wurden keine neuen Studien bei der update Recherche identifiziert.</p> <p>Population: Patienten mit koronärer Herzerkrankung, ischämischer zerebrovaskulärer Erkrankung, peripheren arteriellen Erkrankung, oder Hochrisikopatienten für atherothrombotische Erkrankungen</p> <p>Vergleich: ASS plus Clopidogrel vs. ASS plus Placebo oder ASS Monotherapie (Nachbeobachtungszeitraum > 30 Tage)</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Kardiovaskuläre Ereignisse (alle) • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Tod aufgrund Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, instabile Angina, Herzversagen, Tod aufgrund eines ischämischen Schlaganfalles, nicht-tödlicher Schlaganfall, Revaskularisationsprozeduren, Tod aufgrund kardiovaskulären Ursachen, Gesamtmortalität, bedeutsame Blutungen, leichte Blutungen, Nebenwirkungen (alle)

	<p>Ergebnisse (basierend auf 2 Studien (CHARISMA und CURE Studie) mit N= 28165 Patienten):</p> <p><u>CURE Studie:</u> Schloß Patienten mit einem frischen nicht-ST-Hebungsinfarkt (koronar) ein. Vergleich: Clopidogrel plus ASS vs. Placebo plus ASS.</p> <p><u>CHARISMA Studie:</u> Patienten mit kardiovaskulärem Risiko. Vergleich: Clopidogrel plus ASS vs. Placebo plus ASS.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemein zeigte sich, dass die Kombination aus Clopidogrel plus ASS stat. signifikant mit einem niedrigerem Risiko hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert war (OR: 0.87, 95% KI 0.81 - 0.94; P<0.01) bei jedoch erhöhtem Risiko auf bedeutsame Blutungen (OR 1.34, 95% KI 1.14 - 1.57; P<0.01).
<p>Berge & Sandercock (2002): Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute ischaemic stroke.</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Patienten mit akuten ischämischen Schlaganfall.</p> <p>Vergleich: Antikoagulantien (unfraktionierten Heparine (UFH), niedermolekulare, fraktionierte Heparine (LMWH), Heparinoide, OACs, spezielle Thrombininhibitoren) vs. Plättchenaggregationshemmer (ASS, Ticlopidin, Dipyridamol, Thromboxan A2-Antagonisten, Defibrotide)</p> <p>Endpunkte: Anzahl der Patienten: die am Ende der Nachbeobachtungszeit (Minimum 1 Monat), entweder verstorben oder hilfsbedürftig (Alltag) sind; die während der geplanten Nachbeobachtungszeit (Minimum 1 Monat), verstorben sind aufgrund jeglicher Ursache; die während des geplanten Behandlungszeitraums, verstorben sind aufgrund jeglicher Ursache; die während des geplanten Behandlungszeitraums eine tiefe Venenthrombose aufwiesen; die eine symptomatische tiefe Venenthrombose und totale (asymptomatische und symptomatische) tiefe Venenthrombose aufwiesen; die eine symptomatische Lungenembolie aufwiesen, mit einer Progression der Symptome; die einen wiederkehrenden Schlaganfall aufwiesen; die eine symptomatische intrakranielle Blutung aufwiesen; die einen wiederkehrenden Schlaganfall jeglicher Art aufwiesen; die eine bedeutsame extrakranielle Blutung jeglicher Art aufwiesen</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 4 Studien mit hoher methodologischer Qualität; N= 16558 Studienteilnehmer):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Allgemein:</u> Die getesteten Antikoagulanzen waren UFH und LMH. ASS war der Komparator in den Studien. • Insgesamt zeigte sich keine Evidenz zu einer Überlegenheit der Antikoagulanzen gegenüber ASS hinsichtlich einer Reduktion der Mortalität oder Hilfsbedürftigkeit (Langzeit) (OR: 1.07, 95% KI: 0.98 - 1.15). • Verglichen mit ASS, zeigte sich eine kleine aber stat. signifikant erhöhte Sterberate unter den Antikoagulanzen (OR: 1.10, 95% KI 1.01 - 1.29), eine erhöhte Rate an symptomatischen intrakraniellen Blutungen (OR: 2.35, 95% KI: 1.49 - 3.46), und ein nicht stat. signifikanter Trend hinsichtlich wiederkehrenden Schlaganfällen jeglicher Art (OR: 1.20, 95% KI: 0.99 - 1.46). • Es zeigten sich kleine aber stat. signifikante Effekte einer Antikoagulanzen Gabe hinsichtlich der symptomatischen tiefen Venenthrombosen (OR: 1.20, 95% KI 0.07 -0.58), wenn verglichen wird gegen ASS.

	<ul style="list-style-type: none"> • Eine Subgruppenanalyse konnte keine Art, Dosierung oder Darreichungsform der Antikoagulanzen identifizieren die mit einem Nettonutzen oder jeglichem Nutzen bei Vorhofflimmerpatienten assoziiert waren. • Allgemein zeigte sich, dass die Kombination von UFH und Aspirin keinen Vorteil hat gegenüber einer alleinigen Gabe von Aspirin. • Eine Subgruppenanalyse zeigte, verglichen mit ASS, dass die Kombination UFH mit ASS mit einem marginalen aber stat. signifikant reduzierten Risiko auf „wiederkehrende Schlaganfälle jeglicher Art“ (OR: 0.75; 95% KI: 0.56 - 1.03) und Mortalität nach 14 Tagen (OR: 0.84; 95% KI: 0.69 - 1.01) assoziiert war, bei jedoch gleichzeitig keinem deutlichen Effekt auf die Mortalität am Ende der Nachbeobachtungszeit (OR: 0.98; 95% KI: 0.85 - 1.12).
<p>Sandercock (2008): Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Patienten mit nicht-rheumatischem Vorhofflimmern mit vorangegangenen Schlaganfällen oder TIAs.</p> <p>Vergleich: Plättchenaggregationshemmer Monotherapie oder in Kombination mit Kontrolle (Placebo oder Nichtbehandlung) (ASS, Ticlopidin, Clopidogrel, Dipyridamol, Thromboxan A2-Antagonisten, Defibrotide) vs. Kontrolle</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Anzahl an Patienten die entweder verstorben oder hilfsbedürftig sind • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Anzahl an Patienten die während des geplanten Behandlungszeitraums verstorben sind aufgrund jeglicher Ursache; die während der geplanten Nachbeobachtungszeit verstorben sind aufgrund jeglicher Ursache; die eine tiefe Venenthrombose aufwiesen; die eine bestätigte symptomatischen Lungenembolie aufwiesen; die einen wiederkehrenden Schlaganfall aufwiesen (ischämisch); die eine symptomatische intrakranielle Blutung aufwiesen die einen wiederkehrenden Schlaganfall jeglicher Art aufwiesen; die eine bedeutsame extrakranielle Blutung jeglicher Art aufwiesen, die eine vollständige Genesung eines Schlaganfall erfahren haben <p>Ergebnisse (basierend auf 12 Studien mit N= 43041 Studienteilnehmer):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich eine stat. signifikante Reduktion unter der Intervention hinsichtlich der Mortalität oder Hilfsbedürftigkeit am Ende der Nachbeobachtungszeit (OR: 0.95; 95% KI: 0.91 - 0.99). • Eine Therapie mit Plättchenaggregationshemmer war mit einem marginalen aber stat. signifikanten Anstieg an symptomatischen intrakraniellen Blutungen assoziiert (OR: 1.33, 95% KI 1.10 - 1.62; p= 0.004 / nur Doppel-blinde RCTs: OR: 1.43, 95% KI 1.11 - 1.84), allerdings wurde dies aufgewogen durch eine Reduktion hinsichtlich wiederkehrender ischämischer Schlaganfälle (OR: 0.77; 95% KI: 0.68 - 0.86; p <0.00001) und Lungenembolien (OR: 0.71; 95% KI: 0.52 - 0.95; p= 0.02).
<p>Sandercock (2008): Anticoagulants for acute ischaemic stroke</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Schlaganfallpatienten (Patienten mit vermutetem akutem oder bestätigtem ischämischen Schlaganfall)</p> <p>Vergleich: Antikoagulanzen vs. Kontrolle (Placebo oder Nichtbehandlung)</p> <p>Endpunkte: Anzahl an Patienten die verstorben oder hilfsbedürftig sind, die während der</p>

	<p>geplanten Behandlungsperiode verstorben sind aufgrund jeglicher Ursache; die während der geplanten Nachbeobachtungszeit verstorben sind aufgrund jeglicher Ursache; die eine tiefe Venenthrombose aufwiesen; die mind. eine bestätigte symptomatischen Lungenembolie aufwiesen; die während der Behandlungsperiode oder geplanten Nachbeobachtungszeit einen wiederkehrenden Schlaganfall aufwiesen (ischämisch); die eine symptomatische intrakranielle Blutung aufwiesen; die während der Behandlungsperiode oder der Langzeitnachbeobachtung einen wiederkehrenden Schlaganfall jeglicher Art aufwiesen, die während der Behandlungsperiode eine bedeutsame extrakranielle Blutung jeglicher Art aufwiesen</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 24 Studien variierender Qualität mit N= 23748 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Allgemein</u>: Untersuchte Antikoagulanzen waren: UFH, LMHs, Heparinoide, OACs, Thrombininhibitoren. • Kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalität aufgrund jeder Ursache am Ende der Nachbeobachtungszeit (basierend auf 11 Studien mit N=22776 Studienteilnehmer). • Kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich des Versterbens oder Hilfsbedürftigkeit am Ende der Nachbeobachtungszeit (basierend auf 8 Studien mit N= 22125 Studienteilnehmer). • Es zeigten sich stat. signifikante Vorteile unter einer Therapie mit Antikoagulanzen, hinsichtlich wiederkehrender ischämischer Schlaganfälle (OR: 0.76; 95% KI 0.65 - 0.88) und Lungenembolien (OR: 0.60; 95% KI 0.44 - 0.81), bei jedoch gleichzeitig erhöhter Rate an symptomatischen intrakraniellen (OR: 2.55; 95% KI 1.95 - 3.33) und extrakraniellen Blutungen (OR: 2.99; 95% KI 2.24 - 3.99).
<p>DeSchryver (2007): Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease.</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Patienten mit einer arteriellen vaskulären Erkrankung.</p> <p>Vergleich: Dipyridamol (jede Dosierung) mit oder ohne anderen Thrombozytenaggregationshemmer vs. Nichtbehandlung oder ein anderer Thrombozytenaggregationshemmer (außer Dipyridamol)</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit: Kombinationsendpunkt (bestehend aus: vaskuläre Mortalität, nicht-tödliche Schlaganfälle, nicht-tödliche Myokardinfarkte oder bedeutsame Blutungskomplikationen); Vaskuläre Mortalität; nicht-tödliche Schlaganfälle oder Myokardinfarkte; Mortalität (jegliche Ursache); vaskuläre Mortalität; ischämische Schlaganfälle oder intrakranielle Blutungen; Myokardinfarkte; Mortalität oder Hilfsbedürftigkeit am Ende der Nachbeobachtungszeit • Sicherheit: Bedeutsame Blutungskomplikationen (jegliche tödliche oder nicht-tödliche intrakranielle oder bedeutsame extrakranielle Blutungen); tödliche Blutungen (intra- oder extrakraniell); intrakranielle Blutungen; bedeutsame extrakranielle Blutungen <p>Ergebnisse (basierend auf 29 Studien mit N=23019 Studienteilnehmer):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Unterschied zwischen Dipyridamol und Kontrolle hinsichtlich der vaskulären Mortalität. Es zeigte sich zusätzlich, dass eine Gabe von Dipyridamol verglichen mit Kontrolle stat. signifikant das Risiko auf vaskuläre Ereignisse reduziert (RR: 0.88, 95% KI 0.81 - 0.95), allerdings war dieser Effekt nur bei Patienten mit zerebralen Ischämie. <ul style="list-style-type: none"> ○ Dieses Ergebnis zeigte sich bei der Kombination von Dipyridamol plus ASS verglichen mit Placebo (RR: 0.74; 95% KI 0.68 - 0.80, basierend auf 15 Studien) ○ oder ASS alleine (RR: 0.87; 95% KI 0.79 - 0.96; basierend auf 13 Studien).

<p>Sudlow (2009): Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Geeignete Patienten waren: Patienten mit einem hohen Risiko auf eine okklusive arterielle Erkrankung aufgrund vorheriger Feststellung von atherosklerotischen arteriellen Erkrankungen bzw. zerebralen, koronaren oder peripheren Zirkulationsstörungen.</p> <p>Vergleich: Orale Thienopyridin-Derivate vs. ASS</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Kombinationsendpunkt (bestehend aus: Schlaganfall, Myokardinfarkt, oder Tod aufgrund einer vaskulären Ursache) • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Die einzelnen Endpunkte: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch, nicht-tödlich oder tödlich), Myokardinfarkte (nicht-tödlich oder tödlich), vaskuläre Mortalität, und Tod aufgrund jeder Ursache <p>Ergebnisse (basierend auf 10 Studien von allgemein hoher Qualität, mit N= 26865 Hochrisikopatienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Allgemein:</u> ASS wurden in neun Studien (N=7633 Patienten) gegenüber Ticlopidin getestet, und in einer Studie (N=19185 Patienten) gegen Clopidogrel. • Verglichen mit ASS, zeigte sich eine stat. signifikante Reduktion hinsichtlich schwerer vaskulärer Ereignisse unter einer Thienopyridingabe (11.6% vs. 12.5%; OR: 0.92, 95% KI: 0.85 - 0.99). • Verglichen mit Aspirin, zeigte sich eine stat. signifikante Reduktion gastrointestinaler Nebenwirkungen unter einer Thienopyridingabe (OR: 0.71, 95% KI: 0.59 - 0.86 / <i>Hinweis: Stat. signifikante Heterogenität zwischen den Studien bei gepoolter Analyse I²= 80%</i>), bei jedoch gleichzeitig erhöhtem Auftreten von Hautausschlag und Durchfall (unter Ticlopidin mehr als unter Clopidogrel). <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Hautausschlag (basierend auf 5 Studien mit N=25595 Patienten (95%)):</u> Ticlopidin: 6.7% vs. 3.3%, OR: 2.08, 95% KI: 1.66 - 2.61 / Clopidogrel: 6.0% vs. 4.6%, OR: 1.32, 95% KI 1.7 - 1.50. ○ <u>Durchfall (basierend auf 5 Studien mit N= 25595 Patienten (95%)):</u> Ticlopidin: 10.4% vs. 5%; OR: 2.3, 95% KI 1.89 - 2.77 / Clopidogrel: 4.5% vs. 3.4%; OR: 1.34, 95% KI 1.16 - 1.55). • Es zeigte sich ein stat. signifikant vermehrtes Auftreten von Neutropenien unter Ticlopidin (nicht aber unter Clopidogrel, <i>Hinweis: Stat. signifikante Heterogenität zwischen den Studien bei gepoolter Analyse I²=71%</i>) (2.3% vs. 0.8%, OR: 2.72, 95% KI 1.53 - 4.84). <i>Hinweis: Die kombinierten Resultate aller Patienten, waren gegenüber den Ergebnissen der Patienten mit TIA/ischämischen Schlaganfällen ähnlich.</i>
Systematische Reviews	
<p>Cooper et al. (2006): Mixed Comparison of Stroke Prevention Treatments in Individuals With Nonrheumatic Atrial Fibrillation</p>	<p>Indirekter Vergleich ('Mixed Treatment Comparison') basierend auf einer systematischen Literaturrecherche</p> <p>Population: Patienten mit nicht-rheumatischem Vorhofflimmern</p> <p>Vergleich: Update des Cochrane Reviews von <i>Segal et al. (2001): 'Anticoagulants or antiplatelet therapy for non-rheumatic atrial fibrillation and flutter.'</i> Effekt verschiedener Behandlungsoptionen hinsichtlich der Schlaganfallprophylaxe (inkl. Placebo).</p> <p>Endpunkte: ischämische Schlaganfälle, bedeutsame oder tödliche Blutungen</p>

	<p>Ergebnisse (basierend auf 19 Studien mit 17822 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verglichen mit Placebo zeigten sowohl Warfarin (angepasste Standarddosierung) (RR: 0.35; 95%KI: 0.24 - 0.52, angepasstes niedrig-dosiertes Warfarin (RR: 0.35; 95% KI: 0.19 - 0.60), Ximelagatran (RR: 0.34; 95%KI: 0.18 - 0.61) und Aspirin (RR: 0.64; 95% KI: 0.44 - 0.88) einen stat. signifikanten Vorteil hinsichtlich der Anzahl an ischämischen Schlaganfällen. • Es zeigte sich ein negativer Trend, jedoch nicht stat. signifikant, unter allen Behandlungsoptionen hinsichtlich dem vermehrten Auftreten an bedeutsamen und tödlichen Blutungen.
<p>Hart et al. (2007): Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs (update eines vorangegangenen Metaanalyse von Hart et al. (1999): 'Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis.')</p> <p>Population: Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern</p> <p>Vergleich: Verschiedene Behandlungsoptionen</p> <p>Endpunkte: ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle, bedeutsame extrakranielle Blutungen, Mortalität</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 29 Studien mit N= 28044 Studienteilnehmer):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verglichen mit Kontrolle, zeigte sich unter einer angepassten Warfaringabe (basierend auf 6 Studien mit N=2900 Studienteilnehmer) und Plättchenaggregationshemmer (basierend auf 8 Studien mit N=4876 Studienteilnehmer) eine Reduktion der Schlaganfälle um 64% (95% KI, 49% - 74%) bzw. 22% (KI: 6% -35%). • Eine angepasste Gabe von Warfarin zeigte eine bessere Wirksamkeit im Vergleich zu einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmer (RRR: 39%; 95%KI: 22%-52%; basierend auf 12 Studien mit N=12963 Studienteilnehmer) • Andere Vergleiche waren heterogen. • Die absoluten Anstiege hinsichtlich extrakraniellen Blutungen waren gering ($\leq 0.3\%$ pro Jahr).
<p>Lip et al. (2006): Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Patienten mit nicht-valvulären Vorhofflimmern</p> <p>Vergleich: Verschiedene Behandlungsoptionen (inkl. Warfarin, ASS, Ximelagatran, Placebo)</p> <p>Endpunkte: Ischämische Schlaganfälle, systemische Embolien, Mortalität, Blutungen</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 13 Studien mit N=14423 Studienteilnehmer):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine angepasste Warfaringabe reduzierte stat. signifikant das Risiko auf einen ischämischen Schlaganfall oder einer systemischen Embolie, wenn verglichen wird mit ASS (RR: 0.59; 95% KI: 0.40 - 0.86), niedrig-dosiertes Warfarin (RR: 0.36; 95% KI: 0.23 - 0.58) oder Placebo (RR: 0.33; 95% KI: 0.24 - 0.45). • Es zeigte sich zusätzlich, dass ASS und Placebo ein geringeres Risiko hinsichtlich bedeut-

	<p>samen Blutungen aufwiesen, wenn verglichen wurde mit Warfarin (<u>ASS</u>: RR: 0.58; 95% KI: 0.35 - 0.97/<u>Placebo</u>: RR: 0.45; 95% KI: 0.25 - 0.82).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit von Ximelegatran und Warfarin (angepasste Dosierung) hinsichtlich der Prävention ischämischer Schlaganfälle oder systemischen Embolien, bei gleichzeitig niedrigerem Risiko auf eine bedeutsame Blutung unter Ximelegatran (RR: 0.74; 95% KI: 0.56 - 0.96). • Eine angepasste Warfaringabe reduzierte stat. signifikant die Mortalität im Vergleich zu Placebo (RR: 0.69; 95% KI: 0.53 - 0.89), dies konnte jedoch nicht bei anderen Vergleichen gezeigt werden.
<p>Lip et al. (2010): Does Warfarin for Stroke Thromboprophylaxis Protect Against MI in Atrial Fibrillation Patients?</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs die nach 2000 publiziert wurden.</p> <p>Population: Vorhofflimmerpatienten</p> <p>Vergleich: Warfarin vs. nicht-Warfarin Antikoagulantia (Ximelegatran) oder Antikoagulantien Äquivalente (z.B. Clopidogrel)</p> <p>Endpunkte: Myokardinfarkte</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 7 Studien, davon 5 Phase 3/4 Studien und 2 Phase 2 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die gepoolte Analyse zeigte einen stat. signifikanten Vorteil unter der Warfarin Therapie gegenüber der Komparatoren (RR: 0.77; 95%KI: 0.63-0.95; I²= 48%). <i>Hinweis: Diese Ergebnisse waren größtenteils beeinflusst durch die RELY-Studie (Dabigatran).</i> • Eine Sensitivitätsanalyse ohne die RELY-Studie, zeigte keinen stat. signifikanten Unterschied zwischen den Interventionen, bei jedoch gleichzeitig hoher Heterogenität (I²= 58%). • Wenn eine Sensitivitätsanalyse ohne die ACTIVE-W Studie¹ durchgeführt wurde, zeigte sich ein grenzwärtiges Ergebnis (RR: 0.80; 95%KI: 0.64-1.00; I²=57%). <p>-----</p> <p>¹ ACTIVE-W: Die Studie war darauf ausgelegt eine Nicht-Unterlegenheit der Kombination von ASS plus Clopidogrel gegenüber einer OAC Therapie zu belegen. Die Studie wurde vorzeitig gestoppt, da sich eine Überlegenheit von Warfarin gegenüber der Kombination hinsichtlich der primären Endpunktes (erstes Auftreten eines Schlaganfalls, nicht-zerebraler Nervensystem systemischen Embolus, Myokardinfarkt oder vaskuläre Mortalität) zeigte.</p>
<p>Verro et al (2008): Aspirin Plus Dipyridamole Versus Aspirin for Prevention of Vascular Events After Stroke or TIA : A Meta-Analysis.</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs bis 2006.</p> <p>Population: Eingeschränkt auf Patienten mit einem vorherigen nicht-kardioembolischen Schlaganfall oder TIA.</p> <p>Vergleich: ASS plus Dypiridamol vs. ASS Monotherapie</p>

Siehe auch: Halkes et al. (2008): Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in secondary prevention after TIA or stroke: a metaanalysis by risk.

Endpunkte: nicht-tödliche Schlaganfälle (ischämisch oder hämorrhagisch), Kombinationsendpunkt (bestehend aus: nicht-tödlichen Schlaganfällen, nicht-tödlichen Myokardinfarkten, und vaskulärer Gesamtmortalität)

Ergebnisse (basierend auf 6 Studien mit N(total)= 7648 Patienten; 3822 Patienten unter ASS plus Dipyridamol vs. 3826 Patienten unter ASS Monotherapie):

- Nicht-tödliche Schlaganfälle (basierend auf allen 6 Studien): Es zeigte sich eine stat. signifikante Reduktion unter der Kombinationstherapie (RR: 0.77; 95%KI: 0.67-0.89).
- Kombinationsendpunkt (basierend auf 5 Studien): Es zeigte sich eine stat. signifikante Reduktion unter der Kombinationstherapie (RR: 0.85; 95%KI: 0.76-0.94)
- **Subgruppenanalysen:**
 - Sofortige Wirkstofffreigabe von Dipyridamol (ausschließlich) (basierend auf 4 Studien): Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Endpunkte zwischen den Interventionen.
 - Vorwiegend verlängerte Wirkstofffreigabe von Dipyridamol (basierend auf 2 Studien): Stat. signifikante Reduktion unter der Kombinationstherapie hinsichtlich der nicht-tödlichen Schlaganfälle (RR: 0.76; 95%KI: 0.65-0.89) und hinsichtlich des Kombinationsendpunktes (RR: 0.82; 95%KI: 0.73-0.92).
 - Qualitativ hochwertige Studien (basierend auf 4 Studien): Stat. signifikante Vorteile hinsichtlich der nicht-tödlichen Schlaganfälle (RR: 0.76; 95%KI: 0.64-0.91) und des Kombinationsendpunktes (RR: 0.87; 95%KI: 0.78-0.99) unter der Kombinationstherapie.

Update einer vorherigen Metaanalyse die auf individuellen Patientendaten basierte (Leonardi-Bee et al. 2005: 'Dipyridamole for preventing recurrent ischemic stroke and other vascular events: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials.').

Population: Patienten mit arteriell vermuteten TIA oder einem ischämischen Schlaganfall.

Vergleich: ASS plus Dipyridamol vs. ASS Monotherapie

Endpunkte:

- Primäre Endpunkte: Kombinationsendpunkt (bestehend aus: Tod aufgrund jeglicher vaskulärer Ursache, nicht-tödliche Schlaganfälle, und nicht-tödliche Myokardinfarkte)
- Sekundäre Endpunkte: Kombinationsendpunkt (bestehend aus: Tod aufgrund jeglicher vaskulärer Ursache, nicht-tödlichen Schlaganfällen, Gesamtmortalität, Tod aufgrund vaskulärer Ursachen, tödliche oder nicht-tödliche Schlaganfälle, und tödliche oder nicht-tödliche Myokardinfarkte)

Ergebnisse (basierend auf 5 Studien mit N(total)= 7612 Patienten; 3800 Patienten unter ASS plus Dipyridamol vs. 3812 Patienten unter ASS Monotherapie):

- Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationstherapie hinsichtlich des Kombinationsendpunktes (HR: 0.82; 95%KI: 0.72-0.92).
- Es zeigten sich keine Unterschiede in den HR, wenn auf bestimmte Subgruppen (Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Diabetes, vorheriger Schlaganfall, ischämische Herzerkrankung, ASS Dosierung, Art der Gefäßerkrankung, Dipyridamol Darreichungsform, Aus-

	gangsrisiko) getestet wurde.
<p>Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration (2009): Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials</p>	<p>Metaanalyse basierend auf individuellen Patientendaten</p> <p>Population: Patienten mit einer okklusiven vaskulären Erkrankung</p> <p>Vergleich: Langzeitgabe von ASS vs. Kontrolle</p> <p>Endpunkte: Schwere vaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall, Vaskuläre Mortalität)</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 22 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärprävention mit ASS (basierend auf 6 Studien):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Es zeigte sich eine 12%ige (proportionale) Reduktion der schweren vaskulären Ereignissen unter ASS (0.51% ASS vs. 0.57% Kontrolle pro Jahr, p=0.0001). ○ Dieses Ergebnis kam hauptsächlich zustande durch eine große Reduktion an nicht-tödlichen Myokardinfarkten (0.18% vs. 0.23% pro Jahr, p<0.0001). ○ Der Nettoeffekt hinsichtlich der Schlaganfälle war nicht stat. signifikant unterschiedlich. ○ Vaskuläre Mortalität war nicht stat. signifikant unterschiedlichen zwischen den Interventionen. ○ ASS erhöhte das Auftreten an bedeutsamen gastrointestinalen und extrakraniellen Blutungen (0.10% vs. 0.07% pro Jahr, p<0.0001). • <u>Sekundärprävention (basierend auf 16 Studien):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Es zeigte sich eine größere absolute Reduktion mit ASS in der Sekundärprävention hinsichtlich schwerer vaskulärer Ereignisse (6.7% vs. 8.2% pro Jahr, p<0.0001), bei gleichzeitig nicht stat. signifikanten Anstieg an hämorrhagischen Schlaganfällen aber jedoch einer stat. signifikanten Abnahme an Schlaganfällen (alle) (2.08% vs. 2.54% pro Jahr, p=0.002) und koronaren Ereignissen (4.3% vs. 5.3% pro Jahr, p<0.0001).
<p>Roskell et al. (2010): Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: A network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate.</p>	<p>Netzwerk Metaanalyse und indirekter Vergleich gegen Dabigatran</p> <p>Population: Vorhofflimmerpatienten (moderates bis hohes Schlaganfallrisiko)</p> <p>Vergleich: Dabigatran vs. Thrombozytenaggregationshemmer (Mono- und Kombinationstherapien) oder Placebo</p> <p>Endpunkte: Schlaganfälle (alle), ischämische Schlaganfälle, systemische Embolien, Gesamtmortalität, intrakranielle Blutungen (exkl. hämorrhagische Schlaganfälle), extrakranielle Blutungen (bedeutsame Blutungen), und akute Myokardinfarkte</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 20 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Placebo:</u> Stat. signifikante Risikoreduktion hinsichtlich jedem Schlaganfall (ischämisch und hämorrhagisch) unter Dabigatran 150 mg BID (75%ige Reduktion; RR: 0.25; 95% KI: 0.12–0.51); ischämischer Schlaganfälle (77%ige Reduktion; RR: 0.23; 95% KI: 0.14–0.38), systemischen Embolien (83%ige Reduktion; RR: 0.17; 95% KI 0.05–0.50) und Mortalität (36%ige Reduktion; RR: 0.64; 95% KI 0.45–0.91). • <u>ASS Monotherapie und ASS plus Clopidogrel:</u> Es zeigte sich auch eine stat. signifikante

	<p>Risikoreduktion hinsichtlich jedem Schlaganfall, wenn verglichen wird mit einer ASS Monotherapie (63%ige Reduktion; RR: 0.37; 95% KI:0.20–0.69) und ASS plus Clopidogrel (61%ige Risikoreduktion; RR: 0.39; 95% KI: 0.21–0.72).</p> <ul style="list-style-type: none"> Allgemein zeigte sich ein Trend zu einem reduzierten Risiko hinsichtlich der meisten anderen Endpunkte unter Dabigatran (beide Dosierungen). <p><i>Hinweis: Die Punktschätzer der RR aus der Netzwerk Metaanalyse bei dem (Vergleich Dabigatran gegenüber VKAs), stimmen mit der denen der RELY-Studie größtenteils überein (Effektrichtung), bei jedoch weiteren KI bei der Netzwerkanalyse.</i></p>
(relevante) Einzelstudien	
<p>Connolly et al. (2009): Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation (RELY-Studie).</p>	<p>Design: randomisierte, teilweise verblindete, Nicht-Unterlegenheitsstudie</p> <p>Population: Vorhofflimmerpatienten</p> <p>Vergleich: Dabigatran (110 mg oder 150 mg, verblindet) vs. Warfarin (angepasste Dosierung; open-label)</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u> Schlaganfälle oder systemische Embolien <u>Primärer Sicherheitsendpunkt:</u> bedeutsame Blutungen <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Schlaganfall, systemische Embolien, Mortalität / <u>andere Endpunkte:</u> Myokardinfarkte, Lungenembolien, TIAs. Krankenhauseinweisungen, Nebenwirkungen und Leberfunktion <u>Primärer klinischer Nutzen (Netto):</u> Kombinationsendpunkt (bestehend aus: Schlaganfall, systemische Embolien, Lungenembolien, Myokardinfarkte, Mortalität, oder bedeutsame Blutungen) <p>Ergebnisse (basierend auf 18113 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u> Nicht-Unterlegenheit von Dabigatran 110 mg gegenüber Warfarin (Warfarin: 1.69% pro Jahr vs. 1.53% Dabigatran; RR: 0.91; 95%KI: 0.74 - 1.11; P<0.001 für Nicht-Unterlegenheit) bzw. Dabigatran 150 mg (Dabigatran: 1.11% pro Jahr vs. Warfarin: 1.69%; RR:0.66; 95% KI: 0.53 - 0.82; P<0.001 für Überlegenheit). <u>Primärer Sicherheitsendpunkt:</u> Die Blutungsrate lag bei 3.36% pro Jahr in der Warfarin Gruppe und bei 2.71% pro Jahr in der Dabigatran 110 mg (p= 0.003) bzw. 3.11% Dabigatran 150 mg (p= 0.31) Gruppe. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <u>Hämorrhagische Schlaganfälle:</u> Die Rate an hämorrhagischen Schlaganfällen lag bei 0.38% pro Jahr in der Warfarin Gruppe und bei 0.12% pro Jahr bei der Dabigatran 110 mg Gruppe (p<0.001) bzw. bei 0.10% pro Jahr bei der Dabigatran 150 mg Gruppe (p<0.001). <u>Mortalität:</u> Die Mortalitätsrate lag bei 4.13% pro Jahr bei der Warfarin Gruppe und bei 3.75% pro Jahr in der Dabigatran 110 mg Gruppe (p = 0.13) bzw. bei 3.64% pro Jahr bei der Dabigatran 150 mg Gruppe (p = 0.051). <u>Myokardinfarkte:</u> Die Rate an Myokardinfarkten lag höher unter einer Dabigatran-gabe (Warfarin: 0.53% vs. Dabigatran (110 mg/150mg): 0.72% (p=0.07)/0.74% (p=0.048). <u>Bedeutsame Blutungen:</u> Die Blutungsrate lag bei Warfarin bei 3.36% gegenüber 2.71% Dabigatran 110 mg (p=0.003) bzw. Dabigatran 150 mg 3.11% (p=0.31). <u>Lebensbedrohliche Blutungen, intrakranielle Blutungen und bedeutsame oder nicht schwere Blutungen:</u> Die Blutungsraten lagen alle höher unter der Warfarin-Gruppe

	<p>($p < 0.05$ für alle Komparatoren von Dabigatran mit Warfarin).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Bedeutsame gastrointestinale Blutungen</u>: Stat. signifikant mehr bedeutsame gastrointestinale Blutungen unter Dabigatran 150 mg (1.51% pro Jahr vs. 1.02 % pro Jahr; RR: 1.50; 95%KI: 1.19-1.89; $p < 0.001$). ○ <u>Nebenwirkungen und Leberfunktion</u>: Stat. signifikant vermehrtes Auftreten an Dyspepsie unter Dabigatran im Vergleich zu Warfarin ($p < 0.001$ in beiden Dosierungen). Andere Nebenwirkungen traten nicht, bzw. nicht stat. signifikant unterschiedlich zwischen den Interventionen auf. ● <u>Klinischer Nutzen (Netto)</u>: Die Raten lagen bei 7.64% pro Jahr unter Warfarin gegenüber 7.09% pro Jahr unter Dabigatran 110 mg ($p = 0.10$) bzw. Dabigatran 150 mg 6.91% ($p = 0.04$). ● <u>Vergleich der beiden Dosierungen</u>: Es zeigte sich eine stat. signifikant größere Reduktion des primären Endpunktes unter der höheren Dabigatran Dosierung ($p = 0.005$). (<i>Hinweis: Dieser Effekt war durch eine große Reduktion an Schlaganfällen mit ischämischer oder unspezifischer Ursache geprägt.</i>) Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Dosierungen hinsichtlich der Mortalitätsrate, jedoch ein Trend unter der Dabigatran 150 mg Dosierung zu einem höheren Risiko an bedeutsamen Blutungen ($p = 0.052$) bzw. gastrointestinalen, nicht schweren und anderen Blutungen jeglicher Art. Kein Unterschied zwischen den beiden Dosierungen hinsichtlich des Nettonutzen.
<p>ROCKET AF Studie (2010): Rivaroxaban— Once daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: Rationale and Design of the ROCKET AF study</p>	<p>Allgemeiner Hinweis: Bisher keine Ergebnisse: Beschreibung wie in der ROCKET AF Studie (Nicht-Unterlegenheitsstudie), die Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban gegenüber Warfarin hinsichtlich der Prävention von Thromboembolien bei Patienten mit Vorhofflimmern untersucht wird.</p>

Allgemeine Kommentare der Autoren zu den Studien:

Allgemein:

- Unterschiede in:
 - Ein-Ausschlusskriterien
 - Patientenpopulation (teilweise Einschränkungen, Komorbiditäten etc.)
 - Methode der Datenerhebung
 - Definitionen der Endpunkte
 - Dosierungen/Darreichungsformen
 - Basisrisiko der Patienten
 - Variierende Studienqualität (z.B. nicht immer verblindet)
 - begleitender Gebrauch andere kardiovaskulärer Präventionsmaßnahmen.
 - Eingeschränkte Anzahl an Studien bei verschiedenen Vergleichen

- Heterogenität zwischen den Studien (Endpunkte)

Zusätzlich bei indirekten Vergleichen:

- höhere Unsicherheit

Detallierte Recherchestrategie:

Cochrane Library am 09.02.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Stroke explode all trees	3899
#2	MeSH descriptor Stroke explode all trees with qualifier: DT	740
#3	stroke:ti,ab OR strokes:ti,ab OR CVA:ti,ab OR (cerebrovascular accident:ti,ab) OR apoplexy:ti,ab OR apoplexia:ti,ab	15489
#4	MeSH descriptor Drug Therapy explode all trees	104661
#5	(drug therapy:ti,ab) OR therapy:ti,ab OR therapies:ti,ab OR treatment:ti,ab OR treatments:ti,ab	294478
#6	(#1 OR #3)	16202
#7	(#4 OR #5)	331880
#8	(#6 AND #7)	7348
#9	(#8), from 2006 to 2012	2801
#10	(#2), from 2006 to 2012	355
#11	MeSH descriptor Atrial Fibrillation explode all trees	2102
#12	Atrial Fibrillation:ti,ab OR Atrial Fibrillations:ti,ab	3148
#13	(#11 OR #12)	3323
#14	(#13 AND #9)	156
#15	MeSH descriptor Stroke explode all trees with qualifier: PC	700
#16	(#15), from 2006 to 2012	380
#17	(drug therapy:ti,ab) OR prophylaxis:ti,ab	77922
#18	(#6 AND #17)	1770
#19	(#18), from 2006 to 2012	648

Suchschritt:15

Cochrane Reviews [17] | **Other Reviews [6]** | Trials [126] | Methods Studies [5] | Technology Assessments [0] | Economic Evaluations [2] | Cochrane Groups [0]

Suchschritt 16

Cochrane Reviews [30] | Other Reviews [49] | Trials [264] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [7] | Economic Evaluations [30] | Cochrane Groups [0]

Suchschritt 19:

Cochrane Reviews [103] | Other Reviews [11] | Trials [526] | Methods Studies [2] | Technology Assessments [1] | Economic Evaluations [5] | Cochrane Groups [0]

Insgesamt wurden 42 Cochrane Reviews, 55 Other Reviews, 9 Technology Assessments in die Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 10.02.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "stroke/drug therapy"[MeSH Terms] OR "stroke/prevention and control"[MeSH Terms]	15039
#2	Search "atrial fibrillation"[MeSH Terms]	28207
#3	Search "atrial fibrillation"[Title/Abstract] OR "atrial fibrillations"[Title/Abstract]	31121
#4	#2 OR #3	39213
#5	#1 AND #4 Limits: Publication Date from 2007 to 2012	906
#6	#1 AND #4 Limits: Meta-Analysis, Publication Date from 2007 to 2012	37
#7	#1 AND #4 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2007 to 2012	78
#8	Search HTA OR (technology AND (report OR assessment)) OR meta	155001

	AND (analysis OR analyt*) OR (meta-analyt*) OR (meta-analysis) OR systematic AND review	
#9	#8 AND #5	27
#10	#6 OR #7 OR #9	118

Suchschritt #10: :

Nach Dublettenabgleich wurden 70 Treffer importiert.

Leitlinien Recherche in Medline (PubMed) am 10.02.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "stroke/drug therapy"[MeSH Terms] OR "stroke/prevention and control"[MeSH Terms]	15039
#2	Search "stroke"[MeSH Terms]	67272
#3	Search "stroke"[Title/Abstract] OR "strokes"[Title/Abstract] OR "cva"[Title/Abstract] OR "cerebrovascular accident"[Title/Abstract] OR "ischemic attack"[Title/Abstract] OR "apoplexy"[Title/Abstract] OR "apoplexia"[Title/Abstract]	129282
#4	Search "drug therapy"[Title/Abstract] OR "therapy"[Title/Abstract] OR "therapies"[Title/Abstract] OR "treatment"[Title/Abstract] OR "treatments"[Title/Abstract]	3284883
#5	Search "drug therapy"[MeSH Terms]	929347
#6	Search "atrial fibrillation"[MeSH Terms]	28207
#7	Search "atrial fibrillation"[Title/Abstract] OR "atrial fibrillations"[Title/Abstract]	31121
#8	Search "prevention"[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract]	356670
#9	Search "stroke/drug therapy"[MeSH Terms] OR "stroke/prevention and control"[MeSH Terms] Limits: Practice Guideline, Guideline, Technical Report, Publication Date from 2006 to 2012	42
#10	Search #2 OR #3	152798
#11	Search #4 OR #5	3789202
#12	Search #6 OR #7	38921
#13	Search #10 AND #11 AND #12	3169
#14	Search #10 AND #11 AND #12 Limits: Practice Guideline, Guideline, Technical Report, Publication Date from 2006 to 2012	15
#26	Search #21 AND #18	10852
#27	Search #21 AND #18 Limits: Practice Guideline, Guideline, Technical Report, Publication Date from 2006 to 2012	60

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie mit der freien Internetsuche per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen stroke, Schlaganfall, Prophylaxe, Vorhofflimmern, Apoplexie, atrial fibrillation, prophylaxis, prevention in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **263** Quellen.

Referenzen:

1. **Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Sacco RL, Schwamm LH, American Heart Association, American Stroke Association.** Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2008; 39 (5): 1647-52.
2. **Aguilar M, I, Hart R.** Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. Stand::April 2011. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; (4): CD001925.
3. **Aguilar M, I, Hart R.** Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. Stand: Maerz 2009. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; (3): CD001927.
4. **Aguilar M, I, Hart R, Pearce LA.** Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. Stand: Dezember 2011. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (3): CD006186.
5. **Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P.** Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 630S-69S.
6. **Antithrombotic Trialists' A.** Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials (Structured abstract). *Lancet* 2009; 373 1849-60.
7. **Berge E, Sandercock Peter AG.** Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; (4): CD003242.
8. **Cairns JA, Connolly S, McMurdy S, Stephenson M, Talajic M, CCs Atrial Fibrillation Guidelines Committee.** Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: Prevention of Stroke and Systemic Thromboembolism in Atrial Fibrillation and Flutter. *Can J Cardiol* 2011; 27 (1): 74-90.
9. **Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De CR, De SJ, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Poni-**

- kowski P, Rutten FH.** Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31 (19): 2369-429.
10. **Connolly Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L:** Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation (RELY-Studie). *NEJM* 2009; 361 (12): 1139-51.
 11. **Cooper NJ, Sutton AJ, Lu G, Khunti K.** Mixed comparison of stroke prevention treatments in individuals with nonrheumatic atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2006; 166 (12): 1269-75.
 12. **Deutsche Gesellschaft fuer Neurologie (DGN), Deutsche Schlaganfallgesellschaft (DSG).** Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 4. ueberarb. Aufl. Stuttgart: Thieme Verl., 2008. S. 654 ff.
 13. **De Schryver Els LLM, Algra A, van GJ.** Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. Stand: Oktober 2006. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (3): CD001820.
 14. **Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, Halperin JL, Johnston SC, Katzan I, Kernan WN, Mitchell PH, Ovbiagele B, Palesch YY, Sacco RL, Schwamm LH, Wassertheil-Smoller S, Turan TN, Wentworth D.** Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2011; 42 (1): 227-76.
 15. **Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL.** Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2006; 113 (24): e873-e923.
 16. **Graham I, European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prvention in Clinical Praticce.** European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: an executive summary. Stand: September 2007. *European Jpurnal ofr Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2007; 14 (suppl 2): E1-40.
 17. **Halkes PH, Gray LJ, Bath PM, Diener HC, Guiraud CB, Yatsu FM, Algra A.** Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in secondary prevention after TIA or stroke: a meta-analysis by risk. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79 (11): 1218-23.

18. **Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI.** Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146 (12): 857-67.
19. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA.(Abschlussbericht A09-01, Version 1.0) Stand: Februar 2011. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011. (IQWiG - Berichte - Jahr 2011 Nr. 81) https://www.iqwig.de/download/A09-01_Abschlussbericht_Dipyridamol_ASS_nach_Schlaganfall_oder_TIA.pdf, Zugriff am 13.02.2012.
20. **Kalra L, Lip GY.** Antithrombotic treatment in atrial fibrillation. *Heart* 2007; 93 (1): 39-44.
21. **Lindsay P, Bayley M, Hellings C, Woodbury E, Phillips S.** Canadian best practice recommendations for stroke care (updated 2008). *CMAJ* 2008; 179 ((12 Suppl)): E1-E95.
22. **Lip GY, Edwards SJ.** Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2006; 118 (3): 321-33.
23. **Lip GY, Lane DA.** Does warfarin for stroke thromboprophylaxis protect against MI in atrial fibrillation patients? *Am J Med* 2010; 123 (9): 785-9.
24. **Ministry of Healthcare and Consumer Affairs (MHCA).** Clinical Practice Guideline for Primary and Secondary Prevention of Stroke. Stand: März 2009. http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_442_Stroke_compl_en.pdf , Zugriff am 13.02.2012.
25. **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Stroke: Diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA). Stand: Juli 2008. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008.
26. **National Stroke Foundation (NSF), Agency for Healthcare Research and Quality.** Secondary prevention. In: Clinical guidelines for stroke management 2010. Melbourne (Australia): National Stroke Foundation, 2010. p. 68-76.
27. **ROCKET AF Study Investigators.** Rivaroxaban—Once daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: Rationale and Design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010; 159 (3): 340 -7.

28. **Roskell NS, Lip GY, Noack H, Clemens A, Plumb JM.** Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: a network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2010; 104 (6): 1106-15.
29. **Sandercock Peter AG, Counsell C, Gubitz GJ, Tseng MC.** Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. Stand: September 2007. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; (3): CD000029.
30. **Sandercock Peter AG, Counsell C, Kamal AK.** Anticoagulants for acute ischaemic stroke. Stand: Januar 2008. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; (4): CD000024.
31. **Saxena R, Koudstaal PJ.** Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; (4):
32. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. Stand: Dezember 2008. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2008 (SIGN CPG 108).
33. **Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, Lip GY, Manning WJ.** Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 546S-92S.
34. **Squizzato A, Keller T, Romualdi E, Middeldorp S.** Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. Stand: Februar 2010. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (1): CD005158.
35. **Sudlow Cathie LM, Mason G, Maurice JB, Wedderburn CJ, Hankey GJ.** Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. Stand: Juli 2009. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; (4): CD001246.
36. **Verro P, Gorelick PB, Nguyen D.** Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis (Structured abstract). *Stroke* 2008; 39 (4): 1358-63.