



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 19. Februar 2015

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	15
4. Verfahrensablauf	15
5. Beschluss	18
6. Anhang	31
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	31
B. Bewertungsverfahren	39
1. Bewertungsgrundlagen	39
2. Bewertungsentscheidung	39
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	39
2.2 Nutzenbewertung	39
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	39
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	39
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	39
2.2.4 Therapiekosten	40
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	41
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	42
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	46
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	47
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	47
5. Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	48

6.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	49
6.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und der Pfizer Deutschland GmbH.....	49
6.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.....	127
6.3	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.	153
6.4	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH.....	172
6.5	Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.....	181
6.6	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	202
6.7	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	207
6.8	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.	216
D.	Anlagen.....	233
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	233
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	258
3.	Addendum des IQWiG	319

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. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. 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 28. Juli 2014 hat Apixaban die Zulassung für ein weiteres 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 (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 25. August 2014, 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 Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. (Bei hämodynamisch instabilen LE-Patienten siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).“

beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2014 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 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, des Adendums zur Nutzenbewertung hinsichtlich der Patientenzahlen 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 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ 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

Zugelassenes (neues) Anwendungsgebiet von Apixaban (Eliquis®) gemäß Fachinformation²:

Eliquis® ist angezeigt zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. (Bei hämodynamisch instabilen LE-Patienten siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Apixaban zur Initial-Behandlung (Antikoagulation) einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) ist:

- Niedermolekulare Heparine, die für diese Indikationen zugelassen sind (z.B. Enoxaparin). Die Wirkstoffe sollen in den für die jeweilige Indikation zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert eingesetzt werden.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Apixaban zur (parallel einzuleitenden) Sekundär-Prophylaxe rezidivierender TVT bzw. LE bei Erwachsenen ist:

- Vitamin-K-Antagonisten.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² Eliquis® 5 mg Filmtabletten Stand Juli 2014

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 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 nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

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

zu 1.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind einzelne Wirkstoffe/ Wirkstoffklassen nur für einen Teil des gesamten Indikationsgebietes von Apixaban zugelassen, weshalb in eine initiale Behandlungsphase und in eine (parallel einzuleitende) Sekundärprophylaxe untergliedert wird. So sind beispielsweise niedermolekulare Heparine vorwiegend zur Therapie akuter tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) zugelassen und kommen somit nicht zur kontinuierlichen Langzeittherapie der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE in Frage. Prinzipiell sind für das Therapiegebiet folgende Wirkstoffe und Wirkstoffklassen zugelassen: unfraktionierte Heparine, Arzneimittel aus der Wirkstoffklasse der niedermolekularen Heparine, Fondaparinux (Heparinderivate), Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin) sowie Rivaroxaban und Dabigatran. Es ist zu berücksichtigen, dass einzelne Vertreter der Wirkstoffklasse der niedermolekularen Heparine ggf. nur für Teilgebiete des zu betrachtenden Anwendungsgebietes zugelassen sind.

zu 2.

Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

zu 3.

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 keine zu berücksichtigenden Beschlüsse für das zu bewertende Anwendungsgebiet vor.

zu 4.

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 und Rivaroxaban bislang noch als unzureichend bewertet. Es liegen derzeit noch nicht ausreichend Erfahrungswerte im Vergleich zu anderen Arzneimitteln für dieses Anwendungsgebiet vor.

Aufgrund des erhöhten Risikos von Heparin-induzierten Thrombozytopenien vom allergischen Typ (HIT-II) bei Anwendung von unfraktionierten Heparinen werden diese nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nieder-molekulare Heparine und Vitamin-K-Antagonisten werden aufgrund des umfangreichen direkt vergleichenden Evidenzkörpers für diese Wirkstoffklassen als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Im zu bewertenden Anwendungsgebiet werden niedermolekulare Heparine nur für die initiale Behandlungsphase gemäß Zulassung eingesetzt. Die Sekundärprophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten wird parallel, gemäß Fachinformation, eingeleitet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass die Patienten, für die eine Behandlung mit Apixaban in Frage kommt, einer medikamentösen Antikoagulation bedürfen.

Insbesondere für die Behandlungsdauer von länger als 6 Monaten, wird vorausgesetzt, dass die Patienten ein erhöhtes Risiko für rezidivierende TVT und LE aufweisen und eine weiterführende medikamentöse Prophylaxe erforderlich ist. Für diese Patienten kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie Vitamin-K-Antagonisten in Frage.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde das therapeutische Problem dargestellt, dass nach Abschluss einer 6-monatigen antikoagulatorischen Behandlung abzuwägen ist, inwieweit der Nutzen einer verlängerten oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten durch die damit verbundenen Risiken, insbesondere Blutungen, aufgehoben und nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und Einschätzung des Arztes bei Patienten mit einem verbleibenden Risiko für das Wiederauftreten thromboembolischer Ereignisse eine Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos nicht fortgeführt werden kann.

Diese Abwägung setzt eine patientenindividuelle Beurteilung der Erkrankungssituation voraus. Eine generalisierbare Abgrenzbarkeit der Patientengruppe aufgrund der genannten Kriterien, insbesondere hinsichtlich einer Indikationsstellung für oder gegen eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten, ist nicht gegeben.

Von einer separaten Betrachtung dieser Patientenpopulation wird deshalb abgesehen.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Initial-Behandlung einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen (für eine Behandlung bis 6 Monate)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Apixaban wie folgt bewertet:

Für die Initial-Behandlung einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen (für eine Behandlung bis 6 Monate) liegt für Apixaban gegenüber Warfarin und Enoxaparin ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Zum Nachweis des Zusatznutzens in der Initial-Behandlung einer TVT bzw. LE und parallel einzuleitenden Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der AMPLIFY-Studie (CV185056) heran. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische (358 Zentren) Phase III-Studie in die 2691 Patienten in den Apixaban-Arm und 2704 Patienten in den Vergleichs-Arm randomisiert wurden. In der AMPLIFY-Studie wurde Apixaban gemäß der deutschen Zulassung (7 Tage 2 x tgl. 10 mg, anschließend 2 x tgl. 5 mg bis zu 6 Monate) und im Vergleichsarm Enoxaparin (1 mg/kg jede 12 h bis INR \geq 2) über einen Zeitraum von \geq 5 Tage und anschließend Warfarin (Dosierung auf INR-Zielbereich 2,0 bis 3,0) über 6 Monate verabreicht. Die Nachbeobachtungsdauer betrug 30 Tage. In die Studie wurden Patienten mit akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter symptomatischer LE eingeschlossen, die mit einem unprovokiertem oder provoziertem Indexereignis bekannte oder erworbene Risikofaktoren für ein Rezidiv aufwiesen (z. B. andauernde Immobilität). Patienten, die aufgrund transientser Risikofaktoren ein geringeres Rezidivrisiko aufwiesen und dementsprechend eine Behandlungsdauer von weniger als 6 Monaten bedurft hätten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Das Anwendungsgebiet von Apixaban „zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.“ umfasst sowohl eine Behandlungsphase als auch eine Prophylaxe – Phase. Gemäß Fachinformation ist die Anwendung von Apixaban, sofern eine Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE indiziert ist, nach Abschluss einer 6 monatigen Behandlung mit 2 x täglich Eliquis 5 mg oder einem anderen Antikoagulant, mit einer Dosierung von 2 x täglich 2,5 mg fortzusetzen oder zu initiieren.

Anhand der Fachinformation von Apixaban lässt sich die prolongierte Sekundärprophylaxe nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit Apixaban von der Therapiephase bis zu 6 Monaten dahingehend unterscheiden, dass die Dosierung nach 6 Monaten Behandlung anzupassen ist (von zuvor 2 x täglich 5 mg auf 2 x täglich 2,5 mg). Da die AMPLIFY-Studie nur die Therapie mit Apixaban bis zu einer Dauer von 6 Monaten in einer Dosierung von 2 x täglich 5 mg untersuchte, lassen sich aus der Studie keine Aussagen für die Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban über eine weiterführende Prophylaxe über 6 Monate hinaus in der Dosierung 2 x täglich 2,5 mg ableiten. Deshalb wird unter b) die Therapiesituation der prolongierten Sekundärprophylaxe separat bewertet.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

Mit der AMPLIFY-Studie liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie hoher Qualität und niedrigem Verzerrungspotential mit insgesamt 5395 randomisierten Patienten vor. Da in der Studie AMPLIFY keine Patienten eingeschlossen wurden, die ein geringeres Risiko für rezidivierende TVT und LE aufwiesen, bestehen Unsicherheiten hinsichtlich auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die gesamte Patientenpopulation, die von der Studien Population umfasst ist. Aussagen zu Patienten mit transienten Risikofaktoren, die einer Behandlung mit Apixaban von weniger als 6 Monaten bedürfen können aus den vorgelegten Daten nicht unmittelbar hergeleitet werden.

Zudem zeigten sich relevante Effektmodifikationen durch das Merkmal Body-Mass-Index für die Endpunkte symptomatische nicht tödliche TVT und symptomatische nicht tödliche LE sowie den kombinierten Endpunkt „symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“, was die Aussagesicherheit für die Gesamtpopulation weiter einschränkt.

In der Gesamtbetrachtung verbleiben Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie, trotz ihrer methodischen Güte. Aufgrund dessen wird hinsichtlich der Aussagesicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von einem Hinweis für einen Zusatznutzen ausgegangen. Ein Beleg für einen Zusatznutzen lässt sich aus der vorgelegten Studie nicht ableiten.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde in der AMPLIFY-Studie als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt erfasst. Todesfälle wurden durch ein zentrales Komitee³ adjudiziert und in VTE-bedingte, kardiovaskuläre und sonstige Todesfälle eingeteilt. Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier neben der Gesamtmortalität (alle Todesursachen) Auswertungen für kardiovaskuläre Mortalität und VTE-bedingten Tod dar. Separate Auswertungen für tödliche TVT und tödliche LE liegen nicht vor.

Für die Nutzenbewertung wird nicht die Mortalität aufgrund spezifischer Todesursachen sondern die Gesamtmortalität relevant erachtet.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für diesen Endpunkt ist ein Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin / Warfarin nicht belegt.

Morbidität

Der primäre Endpunkt der AMPLIFY-Studie, eine Kombination aus symptomatischen rezidivierenden venösen Thromboembolien (VTE) oder VTE-bedingtem Tod, wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Wie auch schon bei dem Endpunkt Mortalität beschrieben, ist für die Nutzenbewertung die Gesamtmortalität von Relevanz. Folglich sollte diese in dem kombinierten Endpunkt umfasst sein. Deshalb wird ebenso der kombinierte Endpunkt aus symptomatischen rezidivierenden venösen Thromboembolien (VTE) oder kardiovaskuläre Mortalität nicht berücksichtigt. Für die als sinnvoll erachteten Kombinationsendpunkte „symptomatische nicht tödliche und tödliche TVT“ und „symptomatische nicht tödliche und tödliche LE“ liegen keine separaten Auswertungen vor.

Kombinierter Endpunkt: symptomatische, rezidivierende VTE (nicht tödliche TVT oder nicht tödliche LE) oder Gesamtmortalität

Dieser Wirksamkeitsendpunkt umfasst die Kombination aus symptomatischen rezidivierenden VTE (definiert als nicht-tödliche proximale TVT oder nicht-tödliche LE) oder Gesamtmortalität (Todesfälle mit allen Ursachen).

Für den Endpunkt zeigt sich in der Gesamtbetrachtung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, deshalb ist für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin / Warfarin nicht belegt.

³ Independent Central Adjustment Committee

Des Weiteren liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal BMI Kategorie I⁴ vor (Interaktionstest $p = 0,072$). Diese Effektmodifikation durch das Merkmal BMI Kategorie I trifft auch für die Endpunkte symptomatische nicht tödliche TVT und symptomatische nicht tödliche LE zu.

Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) adressiert im öffentlichen Bewertungsbericht zu Apixaban die aufgrund der Subgruppenanalyse hinsichtlich des Merkmals BMI festgestellte Interaktion⁵. Auch wenn aus statistischer Sicht der Befund robust erscheint, ist jedoch ein medizinischer Kausalzusammenhang zwischen den beobachteten Studienergebnissen und dem erwarteten pharmakologischen Effekt von Apixaban anhand der vorliegenden Daten nicht plausibel begründbar, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die höchste Konzentration von Apixaban bei Patienten mit einem niedrigeren BMI erreicht wird, während die VKA-Dosierung durch die INR-Titration anhand des Körpergewichts angepasst wird. Weiterhin sind die Effektmodifikationen hauptsächlich bei einer Art der Kategorisierung des BMI auffällig. Sowohl bei Anwendung der BMI-Kategorisierung gemäß Kriterien der WHO (BMI Kategorie II: 25 kg/m²; 25-29,9 kg/m²; 30-34,9 kg/m²; < 35 kg/m²) als auch bei der kategorialen Betrachtung nach Körpergewicht (≤ 60 kg, $> 60 - < 100$ kg, ≥ 100 kg) sind diese Ergebnisse nicht in diesem Ausmaß festzustellen.

Deshalb werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Effektmodifikationen durch das Merkmal BMI für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht weitergehend berücksichtigt.

Symptomatische nicht tödliche TVT

Für diesen Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal BMI Kategorie I (Interaktionstest $p = 0,164$). Die Effektmodifikation für das Merkmal BMI wird aus oben bereits diskutierten Gründen für die Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.

Für den Endpunkt zeigt sich in der Gesamtbetrachtung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für symptomatische nicht tödliche TVT ist ein Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin / Warfarin nicht belegt.

Symptomatische nicht tödliche LE

Für symptomatische nicht tödliche LE liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal BMI Kategorie I (Interaktionstest $p = 0,005$) und weiterhin für die BMI Kategorie II (Interaktionstest $p = 0,069$) vor. Die Effektmodifikation für das Merkmal BMI wird aus oben bereits diskutierten Gründen für die Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.

Für den Endpunkt zeigt sich in der Gesamtbetrachtung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für symptomatische nicht tödliche LE ist ein Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin / Warfarin nicht belegt.

In der Gesamtschau lässt sich für die Nutzenkategorie „Morbidity“ kein Zusatznutzen für Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt und wird in die Bewertung eingeschlossen.

⁴ BMI (Body-Mass-Index) Kategorie I: BMI ≤ 28 kg/m², > 28 kg/m² - ≤ 33 kg/m², > 33 kg/m²

⁵ Variation assessment report, 26 June 2014 S.68

Daten zu diesem Endpunkt wurden in der eingeschlossenen AMPLIFY-Studie nicht erhoben. Ein Zusatznutzen für diesen Endpunkt ist für Apixaban nicht belegt.

Nebenwirkungen

UE

Aufgrund der Operationalisierung der Unerwünschten Ereignisse, wurden auch Ereignisse in die Auswertung mit einbezogen, die nicht patientenrelevant sind. Zudem zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Deshalb lassen sich aus der vergleichenden Betrachtung auf Ebene dieses Endpunktes keine Schlussfolgerungen für die Bewertung des Zusatznutzens ziehen.

Kombinierter Endpunkt: schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen

Für den kombinierten Endpunkt schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin (4,3% vs. 9,7%).

Bei dem kombinierten Endpunkt überwiegt der Anteil der nicht schwerwiegenden Ereignisse dabei deutlich den Anteil der schwerwiegenden Ereignisse, weshalb Aussagen zum kombinierten Endpunkt keine Zusatzinformation zum Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der Bewertung der Einzelkomponenten „klinisch relevante nicht schwere Blutungen“ und „schwere Blutungen“ liefert.

Dieser Endpunkt wird deshalb für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht herangezogen.

Schwere Blutungen,

Schwere Blutungen waren in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis“ definiert als eine klinisch akute Blutung, die von einem oder mehreren Kriterien definiert waren: einem Hämoglobinabfall ≥ 2 g/dL, Transfusion von zwei oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentrat, Blutungen, welche in einem kritischen Organsystem auftraten oder Blutungen mit tödlichem Ausgang.

Für den Endpunkt schwere Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis für einen geringeren Schaden von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin/Warfarin. Schwere Blutungen traten im Apixaban-Arm signifikant seltener auf als in der Vergleichsgruppe. (0,6% vs. 1,8%; ARR 1,2 %; RR 0,31 [0,17; 0,55]).

Schwere Blutungen sind als schwerwiegende Nebenwirkung einzustufen. Jedoch handelt es sich bei der durch die Behandlung mit Apixaban erzielte absolute Risikoreduktion für diesen Endpunkt von 1,2 % um eine im Ausmaß nicht relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen, sodass anhand der Größenordnung des Effektes für diesen Endpunkt kein beträchtlicher Zusatznutzen abzuleiten ist.

Für die Vermeidung schwerer Blutungen wird ein Zusatznutzen von Apixaban festgestellt, dessen Ausmaß als gering bewertet wird.

klinisch relevante nicht schwere Blutungen

Klinisch relevante nicht schwere Blutungen waren in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)“ definiert als eine klinisch akute Blutung, die beispielsweise von einem oder mehreren Kriterien begleitet wurde: jegliche Blutung, die die Hämodynamik beeinflusst, jegliche Blutung, die zur Hospitalisierung führt, Nasenbluten (Epistaxis), Zahnfleischbluten, das spontan auftritt etc.

Klinisch relevante nicht schwere Blutungen traten unter Apixaban seltener als unter Warfarin auf (3,8 % vs. 8,0 %; ARR 4,2 %; RR 0,48 [0,38; 0,60]).

Für den Endpunkt klinisch relevante nicht schwere Blutungen ergibt sich ein geringerer Schaden von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin.

Da es sich um die Verringerung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen handelt, wird für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen von Apixaban festgestellt, dessen Ausmaß als gering bewertet wird.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin.

Allerdings zeigt sich für den Endpunkt SUE durch das Merkmal Indexereignis ein Hinweis auf Effektmodifikation (Interaktionstest $p = 0,140$). So treten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Apixaban bei Patienten, die ausschließlich eine TVT aufwiesen, häufiger auf als unter Warfarin. (11,4% vs. 9,3 %; ARR -2,1 %; RR 1,22 [1,01; 1,49]). Für die Subgruppe mit dem Indexereignis LE (mit oder ohne TVT) zeigt sich kein statistisch signifikantes Ergebnis

Für den Endpunkt SUE ergibt sich somit ein größerer Schaden von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin/Warfarin für Patienten mit einem Indexereignis nur TVT.

Da sich jedoch in der Gesamtschau der SUE keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ergeben, werden aus der vergleichenden Betrachtung auf Ebene dieses Endpunktes keine Schlussfolgerungen für die Bewertung des Zusatznutzens gezogen. Eine getrennte Bewertung des Endpunktes SUE anhand des Merkmals Indexereignis wird nicht vorgenommen.

Therapieabbruch wegen UE

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und Enoxaparin / Warfarin. Für diesen Endpunkt ist ein größerer oder geringerer Schaden durch Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin nicht belegt.

Fazit:

Für die Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen liegt in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen ein Zusatznutzen für Apixaban gegenüber Warfarin und Enoxaparin vor.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Apixaban 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 handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen und eine nur moderate Verringerung von schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Eine Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens als beträchtlich ist nicht gerechtfertigt, da insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Überlebensdauer und keine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung erzielt wurde, die als bislang nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu werten wären.

b) Sekundärprophylaxe (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE) von rezidivierenden TVT bzw. LE bei Erwachsenen, für die eine weiterführende Antikoagulation angezeigt ist

Für die Prophylaxe von rezidivierenden Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE) bei Erwachsenen gilt der Zusatznutzen für Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonisten) als nicht belegt.

Begründung:

Für die Therapiesituation „Prophylaxe von rezidivierenden TVT bzw. LE bei Erwachsenen (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)“ hat der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vorgelegt, die einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Vitamin-K – Antagonisten) zulassen.

Die Therapiesituation der „prolongierten Sekundärprophylaxe“ stellt einen Teil des Anwendungsgebietes von Apixaban „[...] zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen“ dar. Diese Therapiesituation kann somit von der Zulassung als umfasst angesehen werden.

Anhand der Fachinformation von Apixaban lässt sich die prolongierte Sekundärprophylaxe nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung von der Therapiephase bis zu 6 Monaten aufgrund der Anpassung der Dosierung, von Apixaban von zuvor 2 x täglich 5 mg auf 2 x täglich 2,5 mg nach 6 Monaten Behandlung, abgrenzen.

Die Dosisreduktion auf 2 x täglich 2,5 mg wurde von der Zulassungsbehörde aufgrund eines vergleichbaren Wirkungsprofils jedoch vorhandener Sicherheitsbedenken gegenüber der Fortführung der Dosierung von 2 x täglich 5 mg festgesetzt. Entsprechend der Ausführungen im EPAR, sollte eine Gabe von 2 x täglich 5 mg Apixaban nicht über eine Behandlungsdauer von 6 Monaten hinausgehen⁶. Laut Fachinformation von Apixaban sollte deshalb die Gesamt-Therapiedauer nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens der Behandlung gegen das Blutungsrisiko individualisiert werden.

Für eine prolongierte Sekundärprophylaxe (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung) liegen Daten für Apixaban aus einer Placebo – kontrollierten Studie (AMPLIFY-Ext-Studie, CV185057) vor. Da aber davon ausgegangen wird, dass für die Patienten, die ein erhöhtes Risiko für rezidivierende TVT und LE aufweisen, eine weiterführende medikamentöse Prophylaxe erforderlich ist, wurden für diese Therapiesituation Vitamin-K-Antagonisten als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Folglich sind die Ergebnisse der AMPLIFY-Ext-Studie für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Vitamin-K-Antagonisten - nicht relevant.

Da die AMPLIFY-Studie nur die Therapie mit Apixaban bis zu einer Dauer von 6 Monaten in einer Dosierung von 2 x täglich 5 mg untersuchte, lassen sich aus der Studie keine Aussagen für die Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban über eine weiterführende Prophylaxe über 6 Monate hinaus in der Dosierung 2 x täglich 2,5 mg ableiten.

Da die erforderlichen Nachweise nicht vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt.

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.

⁶ Variation assessment report, EPAR Eliquis®, Procedure No. EMEA/H/C/002148/II/0014/G, S.69

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: 4. Dezember 2014):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR - Product Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf)

Eliquis® wird bei Patienten mit einer Lungenembolie, die hämodynamisch instabil sind oder eventuell eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen, nicht als Alternative zu unfraktioniertem Heparin empfohlen, da die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban unter diesen klinischen Bedingungen nicht untersucht wurden.

Gemäß der Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens pharmazeutischen Unternehmers allen Ärzten, die Apixaban voraussichtlich anwenden werden, Schulungsmaterial zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für Ärzte enthält neben der Fachinformation einen Leitfaden für den verschreibenden Arzt sowie einen Patientenausweis.

Patienten mit transienten Risikofaktoren (z. B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung), für die möglicherweise eine kürzere Therapiedauer mit Apixaban (mindestens 3 Monate) angezeigt wäre, wurden in der AMPLIFY-Studie nicht untersucht. Es liegen keine Daten für diese Patientenpopulation vor.

Es ist kein Antidot für Apixaban verfügbar.

Der G-BA sieht es als erforderlich an, auf das besondere Blutungsrisiko für Patienten mit einem geringen Körpergewicht (<60 kg) hinzuweisen, das in der Fachinformation von Eliquis® 5 mg aufgeführt ist.

Für Patienten, für die nach Einschätzung des Arztes eine Umstellung auf Vitamin-K- Antagonisten, vor allem unter dem Aspekt der mit der Umstellung verbundenen Gefährdung der Patienten, nicht in Frage kommt, aber eine weiterführende Prophylaxe (über 6 Monate hinaus) geboten ist, kann die Fortführung der Therapie mit Apixaban gemäß Fachinformation angezeigt sein. Zur Sicherstellung der qualitätsgesicherten Anwendung von Apixaban, ist die Begründung für die Fortführung der Therapie in der Arztdokumentation festzuhalten.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2015).

Verbrauch:

Für die Therapiesituation a) Initial-Behandlung einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen wird ein 6-monatiger Behandlungszeitraum bis zum empfohlenen Beginn einer indizierten prophylaktischen Therapie betrachtet. Patienten mit transienten Risikofaktoren (z. B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung), für die ggf. auch eine kürzere Therapiedauer (mind. 3 Monate) infrage kommt, werden nicht gesondert dargestellt.

Für die Therapiesituation b) Langzeitprophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) bei Erwachsenen (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE) wird in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, deshalb wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Für Apixaban beträgt die empfohlene orale Dosis zur Behandlung einer akuten TVT und zur Behandlung von LE initial 2 x täglich 10 mg über einen Zeitraum von 7 Tagen gefolgt von 2 x täglich 5 mg. Hier wird eine Behandlungsdauer von 6 Monaten angenommen. Hinsichtlich des Verbrauchs wurden die erforderliche Anzahl an Tabletten und der damit verbundene Verbrauch an ganzen Packungen für 6 Monate ermittelt. Die empfohlene orale Dosis von Apixaban zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer 6 monatigen Behandlung beträgt 2 x täglich 2,5 mg.

In Bezug auf die Abbildung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der niedermolekularen Heparine wurde sich auf die Kostendarstellung von Enoxaparin beschränkt. Zur Therapie tiefer Venenthrombosen mit und ohne Lungenembolie wird Enoxaparin in einer Dosierung von 1 mg Enoxaparin-Natrium pro kg Körpergewicht für mindestens 5 Tage zweimal täglich injiziert. Bei der Darstellung des Verbrauchs bleibt unberücksichtigt, dass die Anwendung von Enoxaparin so lange weitergeführt wird, bis ein INR-Wert von 2 bis 3 erreicht ist. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg⁷, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Für Warfarin wird empfohlen, die 5 mg -Therapie mit einer Anfangsdosis von ½ – 1 Tablette (2,5 – 5 mg) pro Tag zu beginnen. Ab dem dritten Behandlungstag ist in der Regel (in Abhängigkeit von der bestimmten Thromboplastinzeit) eine tägliche Dosis von einer ½ – 2 Tabletten (2,5 – 10 mg) ausreichend.

Für Phenprocoumon ist die empfohlene Dosis am 1. Behandlungstag 2 bis 3 Tabletten (entsprechend 6 bis 9 mg), am 2. Behandlungstag 2 Tabletten (entsprechend 6 mg), ab dem dritten Tag (in Abhängigkeit von der bestimmten Thromboplastinzeit) täglich ½ Tablette bis 1 ½ Tabletten (entsprechend 1,5 – 4,5 mg).

Hinsichtlich des Verbrauchs wurden die erforderliche Anzahl an Tabletten und der damit verbundene Verbrauch an ganzen Packungen für 6 Monate ermittelt. Für die Langzeittherapie wurde als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen und entsprechende Teilanbrüche berücksichtigt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet.

Kosten:

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur

⁷ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. 5. 11.2014 [Zugriff: 8.12.2014]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile

besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Sofern anwendbar, wurde bei der Berechnung der Therapiekosten jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Enoxaparin ist ein patentfreies Arzneimittel, welches der Festbetragsgruppenregelung für niedermolekulare Heparine unterliegt. Unter Anlegung der Kriterien, die der GKV-Spitzenverband auf der Grundlage des § 130a Abs. 3b Satz 4 i.V.m. Abs. 3a Satz 8 SGB V mit den Verbänden der pharmazeutischen Industrie in dem Leitfaden⁸ zum Herstellerabschlag definiert hat, kann für Enoxaparin kein Abschlag i.S.d § 130a Abs. 3b SGB V in Ansatz gebracht werden. Bei Enoxaparin handelt es sich zwar um ein patentfreies Arzneimittel, jedoch befinden sich neben dem Originalpräparat Clexane® und Importarzneimitteln keine generischen Präparate auf dem deutschen Markt. Bei dieser Sachlage ist Clexane® nach den vorgenannten Kriterien als ein solitäres Fertigarzneimittel anzusehen, das keinem Generikawettbewerb unterliegt. Gleiches gilt für den Wirkstoff Warfarin (Originalpräparat Coumadin®)

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.

Bei der Anwendung von Enoxaparin sollen Kontrollen der Thrombozytenzahl vor Beginn der Enoxaparin-Gabe, am 1. Tag nach Beginn der Enoxaparin-Gabe und anschließend während der ersten 3 Wochen regelmäßig alle 3 bis 4 Tage erfolgen.

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

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 19. Dezember 2013 eingegangen am 20. Dezember 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der

⁸(http://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/rueckabwicklung_generika_abschlag/rueckabwicklung_generika_abschlag.jsp)

zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Januar 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 13. Februar 2014 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 4. August 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 25. August 2014 eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 25. August 2014 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 beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. November 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Januar 2015 statt.

Mit Schreiben vom 13. Januar 2015 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten hinsichtlich der Patientenzahlen beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 27. Januar 2015 übermittelt.

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 10. Februar 2015 beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	6. Januar 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. Januar 2015 2. Februar 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Februar 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

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

Vom 19. Februar 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2015 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 19. Februar 2015 (BAnz AT 11.03.2015 B5), 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 sowie den Angaben zur Nutzenbewertung von Apixaban in dem 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).“ vom 20. Juni 2013 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Apixaban (neues Anwendungsgebiet)

Beschluss vom: 19. Februar 2015
In Kraft getreten am: 19. Februar 2015
BAnz AT 24.03.2015 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet (neues Anwendungsgebiet vom 28. Juli 2014):

Eliquis® ist angezeigt zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. (Bei hämodynamisch instabilen LE-Patienten siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Initial-Behandlung einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen (für eine Behandlung bis 6 Monate)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Initial-Behandlung (Antikoagulation) einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) bei Erwachsenen

Niedermolekulare Heparine, die für diese Indikationen zugelassen sind (z.B. Enoxaparin).

Die Wirkstoffe sollen in den für die jeweilige Indikation zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert eingesetzt werden.

- (parallel zur Initial-Behandlung einzuleitende) Sekundär-Prophylaxe einer rezidivierenden tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. Lungenembolie (LE) bei Erwachsenen

Vitamin-K-Antagonisten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber niedermolekularen Heparinen (Enoxaparin), die für diese Indikationen zugelassen sind, sowie gegenüber Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin):

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

- b) Langzeitprophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) bei Erwachsenen (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE), für die eine weiterführende Antikoagulation angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Vitamin-K-Antagonisten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin):

Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

Zu a)

Initial-Behandlung einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Vergleich des Therapieregimes Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin [Studie AMPLIFY (CV185056)]⁹:

Endpunktkategorie Endpunkt	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/ Warfarin RR [95 %-KI]; p-Wert ^a Absolute Risiko- Reduktion (ARR %) ¹⁰
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität	2608	41 (1,6 ^b)	2630	52 (2,0 ^b)	0,80 [0,53; 1,19] 0,296 ^c
Morbidität					
Kombinierter Endpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht tödliche TVT oder nicht tödliche LE) oder Gesamtmortalität					
Gesamt	2609	84 (3,2)	2635	104 (3,9 ^b)	0,82 [0,61; 1,08] 0,155
Symptomatische nicht tödliche TVT					
Gesamt	2608	22 (0,8)	2633	35 (1,3)	0,63 [0,37; 1,08] 0,090
Symptomatische nicht tödliche LE					
Gesamt	2606	27 (1,0)	2632	25 (0,9 ^b)	1,09 [0,63; 1,89] 0,746
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt nicht erhoben					
Nebenwirkungen					

⁹ IQWiG Dossierbewertung A14-28, Version 1.0, Stand: 26.11.2014; betrachtet werden dichotome Endpunkte.

¹⁰ Angabe der ARR nur bei signifikanten Unterschieden.

Endpunktkategorie Endpunkt	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/ Warfarin
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a Absolute Risiko- Reduktion (ARR %) ¹⁰
Kombinierter Endpunkt: schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen					
Gesamt	2676	115 (4,3)	2689	261 (9,7)	0,44 [0,36; 0,55] < 0,001 4,3 vs. 9,7 (5,4 %)
schwere Blutungen					
Gesamt	2676	15 (0,6 ^b)	2689	49 (1,8)	0,31 [0,17; 0,55] < 0,001 0,6 vs. 1,8 (1,2 %)
Klinisch relevante nicht schwere Blutungen					
Gesamt	2676	103 (3,8 ^b)	2689	215 (8,0)	0,48 [0,38; 0,60] < 0,001 3,8 vs. 8,0 (4,2 %)
UE^d					
Gesamt	2676	1713 (64,0)	2689	1787 (66,5)	n.a.
SUE^d					
Gesamt	2676	343 (12,8)	2689	308 (11,5)	1,11 [0,96; 1,29] 0,141
Therapieabbruch wegen UE^d					
Gesamt	2676	109 (4,1)	2689	113 (4,2)	0,97 [0,74; 1,25] 0,796
Verwendete Abkürzungen: ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; LE: Lungenembolie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TVT: tiefe Venenthrombose; UE: unerwünschte Ereignisse; VTE: venöse Thromboembolie ^a Wenn nicht anders angegeben, handelt es sich beim RR, dem zugehörigen 95 %-KI und dem entsprechenden p-Wert um Ergebnisse, die der pU mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode bestimmt hat. Dabei wurde die Stratifizierung bezüglich des Indexereignisses (nur TVT oder LE mit / ohne TVT) berücksichtigt. ^b Berechnung des IQWiG. ^c Wegen abweichender Angaben zu der Anzahl ausgewerteter Patienten zwischen Modul 4 und Studienbericht eigene Berechnung von RR, Konfidenzintervall und p-Wert (exakter Fisher-Test). ^d Ausschließlich einzeln vom pU ausgewerteter Endpunkte.					

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

- a) Initial-Behandlung einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen
ca. 114 000
- b) Langzeitprophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) bei Erwachsenen (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE), für die eine weiterführende Antikoagulation angezeigt ist
ca. 127 000

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: 4. Dezember 2014):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR - Product Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf)

Eliquis® wird bei Patienten mit einer Lungenembolie, die hämodynamisch instabil sind oder eventuell eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen, nicht als Alternative zu unfraktioniertem Heparin empfohlen, da die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban unter diesen klinischen Bedingungen nicht untersucht wurden.

Gemäß der Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers allen Ärzten, die Apixaban voraussichtlich anwenden werden, Schulungsmaterial zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für Ärzte enthält neben der Fachinformation einen Leitfaden für den verschreibenden Arzt sowie einen Patientenausweis.

Patienten mit transienten Risikofaktoren (z.B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung), für die möglicherweise eine kürzere Therapiedauer mit Apixaban (mindestens 3 Monate) angezeigt wäre, wurden in der AMPLIFY-Studie nicht untersucht. Es liegen keine Daten für diese Patientenpopulation vor.

Ein geringeres Körpergewicht (<60 kg) kann gemäß Fachinformation von Eliquis® 5 mg mit erhöhtem Blutungsrisiko einhergehen.

Es ist kein Antidot für Apixaban verfügbar.

Für Patienten, für die nach Einschätzung des Arztes eine Umstellung auf Vitamin-K-Antagonisten, vor allem unter dem Aspekt der mit der Umstellung verbundenen Gefährdung der Patienten, nicht in Frage kommt, aber eine weiterführende Prophylaxe (über 6 Monate hinaus) geboten ist, kann die Fortführung der Therapie mit Apixaban gemäß Fachinformation angezeigt sein. Zur Sicherstellung der qualitätsgesicherten Anwendung von Apixaban ist die Begründung für die Fortführung der Therapie in der Arztdokumentation festzuhalten.

4. Therapiekosten

a) Initial-Behandlung einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen¹¹

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Initial-Behandlung einer TVT bzw. LE			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Apixaban Erste Behandlungswoche	kontinuierlich, 2 x täglich	7	7
Zweckmäßige Vergleichstherapie (niedermolekulare Heparine, z.B. Enoxaparin)			
Enoxaparin-Natrium ¹²	kontinuierlich, 2 x täglich	5	5
Sekundär-Prophylaxe einer rezidivierenden TVT bzw. LE			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Apixaban 2. – 26. Behandlungswoche	kontinuierlich, 2 x täglich	183	183
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonist; die Therapie ist parallel zur Initialbehandlung einzuleiten)			
Phenprocoumon ¹³	kontinuierlich	182	182
Warfarin ¹³	kontinuierlich	182	182

¹¹ Betrachtet wird ein 6-monatiger Behandlungszeitraum bis zum empfohlenen Beginn einer indizierten prophylaktischen Therapie. Patienten mit transienten Risikofaktoren (z. B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung), für die ggf. auch eine kürzere Therapiedauer (mind. 3 Monate) infrage kommt, werden nicht gesondert dargestellt.

¹² Mindest - Behandlungsdauer 5 Tage. Mögliche Weiterführung der Therapie bis Erreichen eines INR-Wertes von 2 bis 3 (Siehe Fachinformation Clexane®).

¹³ Therapiebeginn parallel zur Initialbehandlung innerhalb von 2 bis spätestens 3 Tagen nach Beginn der Therapie mit NMH (hier Enoxaparin). Für die Darstellung der Therapiekosten wird davon ausgegangen, dass ab dem 2. Tag, nach Beginn der Therapie mit NMH, die Therapie mit VKA begonnen wird.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierungsschema	Menge pro Packung (Tabletten, Fertigspritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten (Tbl.), Fertigspritzen)
Initial-Behandlung einer TVT bzw. LE				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Apixaban	5 mg	2 x tgl. 10 mg	200 Tbl.	28 Tbl.
Zweckmäßige Vergleichstherapie (niedermolekulare Heparine, z.B. Enoxaparin)				
Enoxaparin-Natrium	80 mg	2 x tgl. 1 mg pro kg KG ¹⁴ s.c.	12 Fertig-spritzen	10 Fertigspritzen
Sekundär-Prophylaxe einer rezidivierender TVT bzw. LE				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Apixaban	5 mg	2 x tgl 5 mg	200 Tbl.	366 Tbl.
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin K-Antagonist, die Therapie ist parallel zur Initialbehandlung einzuleiten ¹³)				
Phenprocoumon	3 mg	1. Tag 1 x tgl. 6 - 9 mg; 2. Tag 1 x tgl. 6 mg; Ab 3.Tag 1 x tgl. 1,5 - 4,5 mg	100 Tbl.	Initial 4 - 5 Tbl. Ab 3. Tag: 90 - 270 Tbl.
Warfarin	5 mg	Initial 1 x tgl. 2,5 - 5 mg; Ab 3. Tag 1 x tgl. 2,5 - 10 mg	100 Tbl.	Initial 1 - 2 Tbl. Ab 3. Tag 90 - 360 Tbl.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Apixaban	282,80 € ¹⁵	281,03 € [1,77 € ¹⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonist)		

¹⁴ Grundlage für Körpergewichts (KG)-bezogene Dosierungen ist das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. 5. 11.2014 [Zugriff: 8.12.2014]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile].

¹⁵ Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer).

¹⁶ Rabatt nach § 130 SGB V.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Phenprocoumon	18,03 € ¹⁷	15,70 € [1,77 € ¹⁶ , 0,56 € ¹⁸]
Warfarin	18,03 € ¹⁷	16,26 € [1,77 € ^{16,19}]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (niedermolekulare Heparine, z.B. Enoxaparin)		
Enoxaparin-Natrium	122,03 € ¹⁷	120,26 € [1,77 € ^{16,13}]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	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)				
Untersuchung des Gerinnungssystems unter Einschluss von PT, aPTT, Thrombinzeit u. Fibrinogen ²⁰	1,55 €	einmalig vor Behandlungsbeginn, Der Höchstwert für die Untersuchungen entsprechend der Gebührenordnungspositionen 32110 bis 32116 beträgt 1,55 €	1	1,55 €
Bestimmung der Thromboplastinzeit - aus Plasma (GOPa 32113)	0,60 €	regelmäßig mindestens alle 3 - 4 Wochen	6 - 8	3,60 € - 4,80 €
zweckmäßige Vergleichstherapie (Enoxaparin)				
Thrombozyten-zählung (32037)	0,25 €	vor Beginn der Therapie am 1. Tag nach Beginn der Therapie	3 ²¹	0,75 €

¹⁷ Festbetrag

¹⁸ Rabatt nach § 130a SGB V.

¹⁹ Der 10%ige Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Absatz 3b SGB V entfällt.

²⁰ Der Höchstwert für die Untersuchungen entsprechend der Gebührenordnungspositionen 32110 bis 32116 beträgt 1,55 Euro. (Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 4. Quartal 2014) [letzter Zugriff: 8. Dezember 2014].

²¹ Betrachtet wird eine Mindestbehandlungsdauer von 5 Tagen.

Bezeichnung der Therapie	Kosten	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten/Jahr
		anschließend während der ersten 3 Wochen regelmäßig alle 3 bis 4 Tage sowie am Ende der Therapie		

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Apixaban ²²	562,06 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonist)	
Phenprocoumon	15,70 € - 47,10 €
Warfarin	16,26 € - 65,04 €
Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen Untersuchung des Gerinnungssystems, Bestimmung der Thromboplastinzeit,	5,15 € - 6,35 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (niedermolekulare Heparine)	
Enoxaparin-Natrium ²³	100,22 €
Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen Thrombozytenzählung	0,75 €

- b) Langzeitprophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) bei Erwachsenen (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)²⁴, für die eine weiterführende Antikoagulation angezeigt ist

Behandlungsdauer:

²² Gemeinsame Kostenabbildung beider Behandlungsphasen.

²³ Berücksichtigung des Verwurfes, da nach Abschluss der Initialbehandlung keine Weiterverwendung.

²⁴ Betrachtet wird der Behandlungszeitraum einer indizierten prophylaktischen Therapie, bezogen auf ein Kalenderjahr, im Anschluss an eine vorausgehenden 6-monatige Initial-Behandlung.

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 2,5mg	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonist)				
Phenprocoumon	kontinuierlich, 1 x täglich 1,5 mg – 4,5 mg ²⁵	kontinuierlich	365	365
Warfarin	kontinuierlich, 1 x täglich 2,5 mg – 10 mg ¹⁷	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Apixaban	2,5 mg	200	730
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonist)			
Phenprocoumon	3 mg	100	182,5 – 547,5
Warfarin	5 mg	100	182,5 - 730

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Apixaban	282,80 € ⁹	281,03 € [1,77 € ¹⁰]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonist)		
Phenprocoumon	18,03 € ¹¹	15,70 € [1,77 € ⁶ , 0,56 € ²]
Warfarin	18,03 € ¹⁷	16,26 € [1,77 € ^{6,13}]

²⁵ Mögliche Tagesdosen in der Erhaltungstherapie laut Fachinformation.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen			
		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	1 025,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonist)	
Phenprocoumon	28,65 € - 85,96 €
Warfarin	29,67 € - 118,70 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Bestimmung der Thromboplastinzeit)	7,80 € - 10,20 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 19. Februar 2015 in Kraft.

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

Berlin, den 19. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. 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 19. Februar 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2015 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 19. Februar 2015 (BAnz AT 11.03.2015 B5), 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 sowie den Angaben zur Nutzenbewertung von Apixaban in dem Anwendungsgebiet „Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVA) 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).“ vom 20. Juni 2013 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Apixaban (neues Anwendungsgebiet)

Zugelassenes Anwendungsgebiet (neues Anwendungsgebiet vom 28. Juli 2014):

Eliquis[®] ist angezeigt zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. (Bei hämodynamisch instabilen LE-Patienten siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Initial-Behandlung einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen (für eine Behandlung bis 6 Monate)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Initial-Behandlung (Antikoagulation) einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) bei Erwachsenen

Niedermolekulare Heparine, die für diese Indikationen zugelassen sind (z. B. Enoxaparin).

Die Wirkstoffe sollen in den für die jeweilige Indikation zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert eingesetzt werden.

- (parallel zur Initial-Behandlung einzuleitende) Sekundär-Prophylaxe einer rezidivierenden tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. Lungenembolie (LE) bei Erwachsenen

Vitamin-K-Antagonisten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber niedermolekularen Heparinen (Enoxaparin), die für diese Indikationen zugelassen sind, sowie gegenüber Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin):

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

- b) Langzeitprophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) bei Erwachsenen (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE), für die eine weiterführende Antikoagulation angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Vitamin-K-Antagonisten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin):

Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.



Zu a)

Initial-Behandlung einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Vergleich des Therapieregimes Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin [Studie AMPLIFY (CV185056)]¹:

Endpunktkategorie Endpunkt	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ² Absolute Risiko- Reduktion (ARR %) ²
Mortalität					
Gesamt mortalität	2 608	41 (1,6 ^b)	2 630	52 (2,0 ^b)	0,80 [0,53; 1,19] 0,296 ^c
Morbidität					
Kombinierter Endpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht tödliche TVT oder nicht tödliche LE) oder Gesamt mortalität					
Gesamt	2 609	84 (3,2)	2 635	104 (3,9 ^b)	0,82 [0,61; 1,08] 0,155
Symptomatische nicht tödliche TVT					
Gesamt	2 608	22 (0,8)	2 633	35 (1,3)	0,63 [0,37; 1,08] 0,090
Symptomatische nicht tödliche LE					
Gesamt	2 606	27 (1,0)	2 632	25 (0,9 ^b)	1,09 [0,63; 1,89] 0,746
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt nicht erhoben					
Nebenwirkungen					
Kombinierter Endpunkt: schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen					
Gesamt	2 676	115 (4,3)	2 689	261 (9,7)	0,44 [0,36; 0,55] < 0,001 4,3 vs. 9,7 (5,4 %)
schwere Blutungen					
Gesamt	2 676	15 (0,6 ^b)	2 689	49 (1,8)	0,31 [0,17; 0,55] < 0,001 0,6 vs. 1,8 (1,2 %)
Klinisch relevante nicht schwere Blutungen					
Gesamt	2 676	103 (3,8 ^b)	2 689	215 (8,0)	0,48 [0,38; 0,60] < 0,001 3,8 vs. 8,0 (4,2 %)
UE ^d					
Gesamt	2 676	1 713 (64,0)	2 689	1 787 (66,5)	n. a.

¹ IQWiG Dossierbewertung A14-28, Version 1.0, Stand: 26. November 2014; betrachtet werden dichotome Endpunkte.² Angabe der ARR nur bei signifikanten Unterschieden.



Endpunktkategorie Endpunkt	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin RR [95 %-KI]; p-Wert ^a Absolute Risiko- Reduktion (ARR %) ²
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
SUE^d					
Gesamt	2 676	343 (12,8)	2 689	308 (11,5)	1,11 [0,96; 1,29] 0,141
Therapieabbruch wegen UE^d					
Gesamt	2 676	109 (4,1)	2 689	113 (4,2)	0,97 [0,74; 1,25] 0,796

Verwendete Abkürzungen: ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; LE: Lungenembolie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TVT: tiefe Venenthrombose; UE: unerwünschte Ereignisse; VTE: venöse Thromboembolie

^a Wenn nicht anders angegeben, handelt es sich beim RR, dem zugehörigen 95 %-KI und dem entsprechenden p-Wert um Ergebnisse, die der pU mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode bestimmt hat. Dabei wurde die Stratifizierung bezüglich des Indexereignisses (nur TVT oder LE mit/ohne TVT) berücksichtigt.

^b Berechnung des IQWiG.

^c Wegen abweichender Angaben zu der Anzahl ausgewerteter Patienten zwischen Modul 4 und Studienbericht eigene Berechnung von RR, Konfidenzintervall und p-Wert (exakter Fisher-Test).

^d Ausschließlich einzeln vom pU ausgewertete Endpunkte.

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

a) Initial-Behandlung einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen

ca. 114 000

b) Langzeitprophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) bei Erwachsenen (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE), für die eine weiterführende Antikoagulation angezeigt ist

ca. 127 000

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: 4. Dezember 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf

Eliquis[®] wird bei Patienten mit einer Lungenembolie, die hämodynamisch instabil sind oder eventuell eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen, nicht als Alternative zu unfraktioniertem Heparin empfohlen, da die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban unter diesen klinischen Bedingungen nicht untersucht wurden.

Gemäß der Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers allen Ärzten, die Apixaban voraussichtlich anwenden werden, Schulungsmaterial zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für Ärzte enthält neben der Fachinformation einen Leitfaden für den verschreibenden Arzt sowie einen Patientenausweis.

Patienten mit transienten Risikofaktoren (z. B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung), für die möglicherweise eine kürzere Therapiedauer mit Apixaban (mindestens 3 Monate) angezeigt wäre, wurden in der AMPLIFY-Studie nicht untersucht. Es liegen keine Daten für diese Patientenpopulation vor.

Ein geringeres Körpergewicht (< 60 kg) kann gemäß Fachinformation von Eliquis[®] 5 mg mit erhöhtem Blutungsrisiko einhergehen.

Es ist kein Antidot für Apixaban verfügbar.

Für Patienten, für die nach Einschätzung des Arztes eine Umstellung auf Vitamin-K-Antagonisten, vor allem unter dem Aspekt der mit der Umstellung verbundenen Gefährdung der Patienten, nicht in Frage kommt, aber eine weiterführende Prophylaxe (über 6 Monate hinaus) geboten ist, kann die Fortführung der Therapie mit Apixaban gemäß Fachinformation angezeigt sein. Zur Sicherstellung der qualitätsgesicherten Anwendung von Apixaban ist die Begründung für die Fortführung der Therapie in der Arztdokumentation festzuhalten.

**4. Therapiekosten**

- a) Initial-Behandlung einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen
- ³

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Initial-Behandlung einer TVT bzw. LE			

Zu bewertendes Arzneimittel

Apixaban Erste Behandlungswoche	kontinuierlich, 2 x täglich	7	7
------------------------------------	--------------------------------	---	---

Zweckmäßige Vergleichstherapie (niedermolekulare Heparine, z. B. Enoxaparin)

Enoxaparin-Natrium ⁴	kontinuierlich, 2 x täglich	5	5
---------------------------------	--------------------------------	---	---

Sekundär-Prophylaxe einer rezidivierenden TVT bzw. LE

Zu bewertendes Arzneimittel

Apixaban 2. – 26. Behandlungswoche	kontinuierlich, 2 x täglich	183	183
---------------------------------------	--------------------------------	-----	-----

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonist; die Therapie ist parallel zur Initialbehandlung einzuleiten)

Phenprocoumon ⁵	kontinuierlich	182	182
----------------------------	----------------	-----	-----

Warfarin ⁵	kontinuierlich	182	182
-----------------------	----------------	-----	-----

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierungsschema	Menge pro Packung (Tabletten, Fertigspritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten (Tbl.), Fertigspritzen)
Initial-Behandlung einer TVT bzw. LE				

Zu bewertendes Arzneimittel

Apixaban	5 mg	2 x tgl. 10 mg	200 Tbl.	28 Tbl.
----------	------	----------------	----------	---------

Zweckmäßige Vergleichstherapie (niedermolekulare Heparine, z. B. Enoxaparin)

Enoxaparin-Natrium	80 mg	2 x tgl. 1 mg pro kg KG ⁶ s.c.	12 Fertigspritzen	10 Fertigspritzen
--------------------	-------	--	-------------------	-------------------

Sekundär-Prophylaxe einer rezidivierenden TVT bzw. LE

Zu bewertendes Arzneimittel

Apixaban	5 mg	2 x tgl. 5 mg	200 Tbl.	366 Tbl.
----------	------	---------------	----------	----------

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonist, die Therapie ist parallel zur Initialbehandlung einzuleiten⁵)

Phenprocoumon	3 mg	1. Tag 1 x tgl. 6 – 9 mg; 2. Tag 1 x tgl. 6 mg; Ab 3. Tag 1 x tgl. 1,5 – 4,5 mg	100 Tbl.	Initial 4 – 5 Tbl. Ab 3. Tag: 90 – 270 Tbl.
---------------	------	--	----------	---

Warfarin	5 mg	Initial 1 x tgl. 2,5 – 5 mg; Ab 3. Tag 1 x tgl. 2,5 – 10 mg	100 Tbl.	Initial 1 – 2 Tbl. Ab 3. Tag 90 – 360 Tbl.
----------	------	--	----------	---

³ Betrachtet wird ein 6-monatiger Behandlungszeitraum bis zum empfohlenen Beginn einer indizierten prophylaktischen Therapie. Patienten mit transienten Risikofaktoren (z. B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung), für die ggf. auch eine kürzere Therapiedauer (mindestens 3 Monate) infrage kommt, werden nicht gesondert dargestellt.⁴ Mindest-Behandlungsdauer 5 Tage. Mögliche Weiterführung der Therapie bis Erreichen eines INR-Wertes von 2 bis 3 (siehe Fachinformation Clexane®).⁵ Therapiebeginn parallel zur Initialbehandlung innerhalb von 2 bis spätestens 3 Tagen nach Beginn der Therapie mit NMH (hier Enoxaparin). Für die Darstellung der Therapiekosten wird davon ausgegangen, dass ab dem 2. Tag, nach Beginn der Therapie mit NMH, die Therapie mit VKA begonnen wird.⁶ Grundlage für Körpergewichts-(KG)-bezogene Dosierungen ist das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 (online). 5. November 2014 (Zugriff: 8. Dezember 2014). URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.

**Kosten:****Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Apixaban	282,80 € ⁷	281,03 € [1,77 € ⁸]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonist)		
Phenprocoumon	18,03 € ⁹	15,70 € [1,77 € ⁸ , 0,56 € ¹⁰]
Warfarin	18,03 € ⁹	16,26 € [1,77 € ⁸ , ¹¹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (niedermolekulare Heparine, z. B. Enoxaparin)		
Enoxaparin-Natrium	122,03 € ⁹	120,26 € [1,77 € ⁸ , ¹³]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	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)				
Untersuchung des Gerinnungs- systems unter Einschluss von PT, aPTT, Thrombinzeit und Fibrinogen ¹²	1,55 €	einmalig vor Behandlungsbeginn, der Höchstwert für die Unter- suchungen entsprechend der Gebührenordnungspositionen 32110 bis 32116 beträgt 1,55 €.	1	1,55 €
Bestimmung der Thromboplastinzeit – aus Plasma (GOPa 32113)	0,60 €	regelmäßig mindestens alle 3 – 4 Wochen	6 – 8	3,60 € – 4,80 €
zweckmäßige Vergleichstherapie (Enoxaparin)				
Thrombozytenzählung (32037)	0,25 €	vor Beginn der Therapie am 1. Tag nach Beginn der Therapie anschließend während der ersten 3 Wochen regelmäßig alle 3 bis 4 Tage sowie am Ende der Therapie	3 ¹³	0,75 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Apixaban ¹⁴	562,06 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonist)	
Phenprocoumon	15,70 € – 47,10 €
Warfarin	16,26 € – 65,04 €
Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen	
Untersuchung des Gerinnungssystems, Bestimmung der Thromboplastinzeit	5,15 € – 6,35 €

⁷ Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer).⁸ Rabatt nach § 130 SGB V.⁹ Festbetrag¹⁰ Rabatt nach § 130a SGB V.¹¹ Der 10%ige Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Absatz 3b SGB V entfällt.¹² Der Höchstwert für die Untersuchungen entsprechend der Gebührenordnungspositionen 32110 bis 32116 beträgt 1,55 Euro. (Einheitlicher Bewertungsmaßstab [EBM]; Stand: 4. Quartal 2014) (letzter Zugriff: 8. Dezember 2014).¹³ Betrachtet wird eine Mindestbehandlungsdauer von 5 Tagen.¹⁴ Gemeinsame Kostenabbildung beider Behandlungsphasen.



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie (niedermolekulare Heparine)	
Enoxaparin-Natrium ¹⁵	100,22 €
Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen Thrombozytenzählung	0,75 €

- b) Langzeitprophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) bei Erwachsenen (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)¹⁶, für die eine weiterführende Antikoagulation angezeigt ist

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 2,5 mg	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonist)				
Phenprocoumon	kontinuierlich, 1 x täglich 1,5 mg – 4,5 mg ¹⁷	kontinuierlich	365	365
Warfarin	kontinuierlich, 1 x täglich 2,5 mg – 10 mg ¹⁷	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Apixaban	2,5 mg	200	730
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonist)			
Phenprocoumon	3 mg	100	182,5 – 547,5
Warfarin	5 mg	100	182,5 – 730

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Apixaban	282,80 € ⁹	281,03 € [1,77 € ¹⁰]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonist)		
Phenprocoumon	18,03 € ¹¹	15,70 € [1,77 € ⁸ , 0,56 € ¹²]
Warfarin	18,03 € ⁹	16,26 € [1,77 € ⁸ , ¹³]

Stand Lauer-Tabax: 1. Januar 2015

¹⁵ Berücksichtigung des Verwurfes, da nach Abschluss der Initialbehandlung keine Weiterverwendung.

¹⁶ Betrachtet wird der Behandlungszeitraum einer indizierten prophylaktischen Therapie, bezogen auf ein Kalenderjahr, im Anschluss an eine vorausgehende 6-monatige Initial-Behandlung.

¹⁷ Mögliche Tagesdosen in der Erhaltungstherapie laut Fachinformation.



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	1 025,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonist)	
Phenprocoumon	28,65 € – 85,96 €
Warfarin	29,67 € – 118,70 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Bestimmung der Thromboplastinzeit)	7,80 € – 10,20 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 19. Februar 2015 in Kraft.

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

Berlin, den 19. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 25. August 2014 ein Dossier zum Wirkstoff Apixaban eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Dezember 2014 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

wird analog der Tragenden Gründe eingefügt

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:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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 nach § 35a SGB V /](#)
- [Apixaban \(Behandlung und Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apixaban (Behandlung und Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Apixaban
- **Handelsname:** Eliquis®
- **Therapeutisches Gebiet:** Behandlung und Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien (Herz-Kreislauf-Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2014
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-09-01-D-126)

- [Modul 1 \(205.1 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-623/2014-09-22_Modul1_Apixaban.pdf)
- [Modul 2 \(146.9 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-624/2014-09-22_Modul2_Apixaban.pdf)
- [Modul 3 \(791.7 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-625/2014-09-22_Modul3D_Apixaban.pdf)
- [Modul 4 \(5.1 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-626/2014-09-22_Modul4D_Apixaban.pdf)
- [Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO \(66.6 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-627/Unterlage-nach-5Kapitel-%C2%A717-Abs-1-VerfO.pdf)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/132/>

01.12.2014

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(1.2 MB, PDF\)](https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-132/informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie_Apixaban_nAWG.pdf) (https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-132/informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie_Apixaban_nAWG.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Apixaban (Eliquis®)

Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. (Bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4.).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Initial-Behandlung (Antikoagulation) einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) ist:

- Niedermolekulare Heparine, die für diese Indikationen zugelassen sind (z.B. Enoxaparin). Die Wirkstoffe sollen in den für die jeweilige Indikation zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert eingesetzt werden.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur (parallel einzuleitenden) Sekundär-Prophylaxe rezidivierender TVT bzw. LE bei Erwachsenen ist:

- Vitamin-K-Antagonisten.

Stand der Information: Januar 2014

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der 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 01.12.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(609.2 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-628/2014-11-26_Nutzenbewertung%20IQWiG_Apixaban_nAWG.pdf) (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-628/2014-11-26_Nutzenbewertung%20IQWiG_Apixaban_nAWG.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2014
- Mündliche Anhörung: 12.01.2015

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 - 2014-09-01-D-126*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc) (http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.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. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.12.2014** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Apixaban - 2014-09-01-D-126*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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 12.01.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 05.01.2015 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 Februar 2015). 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/>)
- [Verfahren vom 01.01.2013 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/57/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12.01.2015 um 14:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Apixaban (neues AWG)**

Stand: 05.01.2015

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 & Co. KGaA / Pfizer Deutschland GmbH	22.12.2014
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	22.12.2014
Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA)	17.12.2014
Bayer Vital GmbH	19.12.2014
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	22.12.2014
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	22.12.2014
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.12.2014
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)	22.12.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Hr. Neugebauer
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Hr. Dr. Hack
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Hr. Dr. Krekler
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Hr. Pfeil
Pfizer Deutschland GmbH	Hr. Kloss
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Hr. Dr. Wille
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Hr. Prof. Creutzig
Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA)	Hr. Prof. Bauersachs
Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA)	Hr. PD Dr. Beyer-Westendorf
Bayer Vital GmbH	Fr. Hülsebeck
Bayer Vital GmbH	Fr. Dr. Weyrauch
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Hr. Dr. Zehelein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Fr. Dr. Atz
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Fr. Orben
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Hr. Dr. Rasch
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)	Hr. Dr. Klamroth
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)	Hr. Prof. Wörmann

5. Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Hr. Neugebauer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Hack	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Krekler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Pfeil	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Pfizer Deutschland GmbH						
Hr. Kloss	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Hr. Dr. Wille	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Creutzig	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA)						
Hr. Prof. Bauersachs	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. PD Dr. Beyer-Westendorf	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Bayer Vital GmbH						
Fr. Hülsebeck	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Weyrauch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Hr. Dr. Zehelein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Atz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Fr. Orben	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Rasch						
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)						
Hr. Dr. Klamroth	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

6. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

Datum	22.12.2014
Stellungnahme zu	Apixaban (Eliquis [®])
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Pfizer Deutschland GmbH (im folgenden mit BMS/Pfizer bezeichnet)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>BMS/Pfizer möchten im Rahmen des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung nach §35a für den Wirkstoff Apixaban (Behandlung und Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien) wie folgt Stellung nehmen.</p> <p>1. <u>Zum Body Mass Index (BMI) als Effektmodifikator für einen Zusatznutzen von Apixaban</u></p> <p>Laut Dossierbewertung des IQWiG sei der Zusatznutzen für eine Subgruppe von Patienten mit einem Body Mass Index (BMI) $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ nicht belegt. Wesentliche Ursache hierfür sei ein häufigeres Auftreten von nicht-tödlichen Lungenembolien (LE) in dieser Subgruppe, welches den zusätzlichen Nutzen durch ein selteneres Auftreten von Blutungen unter Apixaban aufwiege.</p> <p>Der Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Apixaban im betrachteten Indikationsgebiet kann aus Sicht von BMS/Pfizer aber für die gesamte Population abgeleitet werden. Er ist unabhängig vom Subgruppenmerkmal Body-Mass-Index (BMI).</p> <p>Zunächst ist festzuhalten, dass das vom IQWiG herangezogene Resultat signifikant häufiger auftretender LE bei Patienten mit BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ lediglich bei einer Art der Kategorisierung des BMI auffällt. Sowohl bei Anwendung der BMI-Kategorisierung gemäß Kriterien der WHO als auch bei der kategoriellen Betrachtung nach Körpergewicht ist dieses Resultat nicht festzustellen.</p>	<p>Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) adressiert im öffentlichen Bewertungsbericht zu Apixaban die aufgrund der Subgruppenanalyse hinsichtlich des Merkmals BMI festgestellte Interaktion²⁶. Auch wenn aus statistischer Sicht der Befund robust erscheint, ist jedoch ein medizinischer Kausalzusammenhang zwischen den beobachteten Studienergebnissen und dem erwarteten pharmakologischen Effekt von Apixaban anhand der vorliegenden Daten nicht plausibel begründbar, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die höchste Konzentration von Apixaban bei Patienten mit einem niedrigeren BMI erreicht wird, während die VKA-Dosierung durch die INR-Titration anhand des Körpergewichts angepasst wird. Weiterhin sind die Effektmodifikationen hauptsächlich bei einer Art der Kategorisierung des BMI auffällig. Sowohl bei Anwendung der BMI-Kategorisierung gemäß Kriterien der WHO (BMI Kategorie II: 25 kg/m^2; 25-29,9</p>

²⁶ Variation assessment report, 26 June 2014 S.68

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Pfizer Deutschland GmbH (im folgenden mit BMS/Pfizer bezeichnet)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Darüber hinaus erscheint eine getrennte Betrachtung von nicht-tödlicher LE und tödlichen LE bei näherer Betrachtung der Studienergebnisse als auch medizinisch /pharmakologisch nicht sinnvoll. Nicht-tödliche LE treten in der Subgruppe BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ unter Apixaban zwar häufiger auf, eine umgekehrte Effektrichtung liegt aber bei tödlichen LE zugunsten von Apixaban vor. Eine kombinierte Betrachtung aller tödlichen und nicht-tödlicher LE bestätigt eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal BMI nicht. Der primäre Endpunkt der Studie (Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod) umfasst darüber hinaus alle für das Therapieziel relevanten Endpunkte. Auch hier sind bei Betrachtung der BMI-Subgruppen ebenfalls keine negativen Effekte für Apixaban festzustellen – allenfalls ist hier eine Überlegenheit zugunsten Apixaban bei Patienten mit BMI $> 28 \text{ kg/m}^2$ abzuleiten.</p> <p>Schließlich ist ein häufigeres Auftreten von nicht-tödlichen LE bei Patienten mit einem BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ unter Apixaban auch aus pharmakologisch-medizinischer Sicht nicht plausibel – dies wird durch ein pharmakologisches Gutachten gestützt.</p> <p>Zusammenfassend können die vom IQWiG beschriebenen negativen Effekte bei Patienten mit BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ als zufällig angesehen werden. Auch die EMA würdigt dies im öffentlichen Bewertungsbericht EPAR als „chance finding“.</p> <p>Aus Sicht von BMS/Pfizer kann daher der Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund der gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geringeren Häufigkeit von schweren und klinisch relevanten nicht schweren Blutungen abgeleitet werden. Eine Bewertung des Zusatznutzens sollte sich auf diese positiven Ergebnisse in der Gesamtpopulation anstelle von Subgruppenbeobachtungen stützen.</p>	<p>kg/m²; 30-34,9 kg/m²; < 35 kg/m²) als auch bei der kategorialen Betrachtung nach Körpergewicht ($\leq 60 \text{ kg}$, $> 60 - < 100 \text{ kg}$, $\geq 100 \text{ kg}$) sind diese Ergebnisse nicht in diesem Ausmaß festzustellen.</p> <p>Deshalb werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Effektmodifikationen durch das Merkmal BMI für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht weitergehend berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Pfizer Deutschland GmbH (im folgenden mit BMS/Pfizer bezeichnet)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. <u>Zur Fragestellung einer Langzeitprophylaxe mit Apixaban</u> BMS/Pfizer sehen keinen Anlass für eine Unterteilung der Nutzenbewertung in zwei Fragestellungen. Die vom IQWiG vorgenommene Unterteilung in eine „initiale Behandlung und parallel einzuleitende Sekundärprophylaxe“ und eine „Langzeitprophylaxe“ lässt sich nicht aus der Beschreibung der Anwendungsgebiete in der Fachinformation von Eliquis ableiten. Darüber hinaus erfolgt weder eine Unterteilung im Beratungsprotokoll des G-BA zur Nutzenbewertung noch in den relevanten Leitlinien. Der Nachweis des Zusatznutzens von Apixaban gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT wurde – orientierend an der Guideline der EMA für Studien im Indikationsgebiet – für einen hinreichend langen Zeitraum erbracht. Er ist damit aussagekräftig für den gesamten Zeitraum der Sekundärprophylaxe.</p> <p>3. <u>Zur Prävalenz und Inzidenz der zugrundeliegenden Indikation</u> BMS/Pfizer folgen der Einschätzung des IQWiG hinsichtlich der Unsicherheit literaturgestützter epidemiologischer Daten im Indikationsgebiet. Aus diesem Grund hatten BMS/Pfizer bereits nach der Dosiereinreichung mit einer weiteren epidemiologischen Studie begonnen, deren Ergebnisse dieser Stellungnahme nun beigelegt werden. Die neue Berechnung der GKV-Zielpopulation ergibt eine Jahres-Inzidenz (2013) von 113.898 Patienten (95%-KI: 110.991 – 116.863). Dieser Schätzer kann analog der Interpretation des IQWiG für die Anzahl der Patienten mit „initialer Behandlung“ herangezogen werden. Die Berechnung der Jahresprävalenz (2013) ergibt eine Anzahl von 240.899 Patienten (95%-KI: 236.714 – 245.129) mit einer medikamentösen Behandlung im Indikationsgebiet und dient als Annäherung an die Summe der Patientenzahlen von Neuerkrankungen</p>	<p>Die Therapiesituation der „prolongierten Sekundärprophylaxe“ stellt einen Teil des Anwendungsgebietes von Apixaban „[...] zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen“ dar. Diese Therapiesituation kann somit von der Zulassung als umfasst angesehen werden.</p> <p>Anhand der Fachinformation von Apixaban lässt sich die prolongierte Sekundärprophylaxe nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung von der Therapiephase bis zu 6 Monaten aufgrund der Anpassung der Dosierung, von Apixaban von zuvor 2 x täglich 5 mg auf 2 x täglich 2,5 mg nach 6 Monaten Behandlung, abgrenzen.</p> <p>Der G-BA legt die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Pfizer Deutschland GmbH (im folgenden mit BMS/Pfizer bezeichnet)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und prolongierter Sekundärprophylaxe. Zieht man die Neuerkrankungen aus 2013 hiervon ab erhält man als groben Schätzer für eine obere Grenze der Langzeittherapie 127.001 Patienten (95%-KI: 125.914 – 128.088). Die Interpretation der im Dossier vorgelegten epidemiologischen Daten durch das IQWiG führt zu einer massiven Überschätzung der GKV-Zielpopulation für die prolongierte Sekundärprophylaxe. Das Zugrunde legen aller prävalenter Fälle für eine Schätzung der Anzahl von Patienten in einer Dauertherapie ist methodisch nicht sachgerecht – für diese Einschätzung ist als Annäherung die ermittelte Inzidenz von der Prävalenz zu subtrahieren.</p> <p>Eine vertiefende Darstellung und Begründung der genannten Punkte ist in der entsprechenden Reihenfolge im Teil zu spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung dieser Stellungnahme aufgeführt.</p>	

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 Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 8, Zeile 20-22 und Seite 8, Zeile 29-31	<p>Anmerkung: Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal BMI I IQWiG Dossierbewertung:</p> <p>Das IQWiG stellt für Patienten mit einem BMI ≤ 28 kg/m² fest, dass kein Zusatznutzen gegenüber der ZVT belegt sei. Begründet wird dies damit, dass dem geringeren Schadenspotential (Blutungen) ein geringerer Nutzen im Hinblick auf nicht-tödliche Lungenembolien (LE) gegenübergestellt. Für Patienten mit einem BMI > 28 sieht das IQWiG einen beträchtlichen Zusatznutzen als belegt an (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014).</p> <p>„Bei Patienten mit einem BMI ≤ 28 kg/m² gibt es für den Endpunkt symptomatische nicht tödliche LE einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Apixaban mit dem Ausmaß beträchtlich.“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014, Seite 8 Zeile 20-22)</p> <p>„Für Patienten mit einem BMI > 28 kg/m² zeigen sich in der Gesamtschau positive Effekte sowohl im Nutzenbereich (symptomatische nicht tödliche tiefe Beinvenenthrombosen (TVT)), als auch im Bereich</p>	<p>Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) adressiert im öffentlichen Bewertungsbericht zu Apixaban die aufgrund der Subgruppenanalyse hinsichtlich des Merkmals BMI festgestellte Interaktion. Auch wenn aus statistischer Sicht der Befund robust erscheint, ist jedoch ein medizinischer Kausalzusammenhang zwischen den beobachteten Studienergebnissen und dem erwarteten pharmakologischen Effekt von Apixaban anhand der vorliegenden Daten nicht plausibel begründbar, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die höchste Konzentration von Apixaban bei Patienten mit einem niedrigeren BMI erreicht wird, während die VKA-Dosierung durch die INR-Titration anhand des Körpergewichts angepasst wird. Weiterhin sind die Effektmodifikationen hauptsächlich bei einer Art der Kategorisierung des BMI auffällig. Sowohl bei Anwendung der BMI-Kategorisierung gemäß Kriterien der WHO (BMI Kategorie II: 25 kg/m²; 25-29,9 kg/m²; 30-34,9 kg/m²; < 35 kg/m²) als</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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 Nebenwirkungen (größere Blutung; klinisch relevante nicht größere Blutungen).“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014, Seite 8 Zeile 29-31:)</p> <p>Position von BMS/Pfizer:</p> <p>Aus Sicht von BMS/Pfizer kann keine pharmakologisch medizinische Rationale für die Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal BMI I festgestellt werden. Die alleinige Betrachtung nicht-tödlicher LE bietet kein vollständiges Bild. Darüber hinaus ist nachweisbar, dass der Nutzen von Apixaban in Bezug auf die Vermeidung von venösen Thromboembolien (VTE) als Summe aus tödlichen und nicht-tödlichen LE und TVT vergleichbar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist. Ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Apixaban liegt folglich aus Sicht von BMS/Pfizer unabhängig vom Subgruppenmerkmal BMI vor.</p> <p>Begründung:</p> <p><u>Zur pharmakologisch medizinischen Rationale</u></p> <p>Entsprechend den Vorgaben zur Dossiererstellung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurden im Dossier durch den Antragsteller 418 Subgruppenanalysen für 19 Subgruppen bei 22 patientenrelevanten Endpunkten durchgeführt, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Apixaban umfassend darzustellen. Bei der Bewertung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen sollten diese nicht confirmatorisch betrachtet werden, wenn die Studie kein geeignetes Verfahren zur Berücksichtigung des multiplen Testproblems</p>	<p>auch bei der kategorialen Betrachtung nach Körpergewicht (≤ 60 kg, $> 60 - < 100$ kg, ≥ 100 kg) sind diese Ergebnisse nicht in diesem Ausmaß festzustellen.</p> <p>Deshalb werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Effektmodifikationen durch das Merkmal BMI für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht weitergehend berücksichtigt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>aufweist. Erkenntnisse aus Subgruppenanalysen sollten vielmehr hypothesengenerierend betrachtet werden. Darüber hinaus sollte für eine konfirmatorische Betrachtung ein medizinischer Kausalzusammenhang zwischen erwartetem pharmakologischen Effekt und beobachteten Studienergebnissen zumindest als möglich angesehen werden. Dieser Zusammenhang lässt sich für Patienten mit BMI ≤ 28 jedoch nicht finden. Medizinisch wird ein inverser Effekt erwartet: Es wäre eher pharmakologisch medizinisch plausibel, wenn die Wirksamkeit von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin bei Patienten mit niedrigerem BMI größer wäre als bei Patienten mit einem höheren BMI. Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) teilt die Einschätzung, dass die höchste Konzentration von Apixaban bei Patienten mit einem niedrigeren BMI verabreicht wird, während bei denselben Patienten die VKA-Dosierung durch die INR-Titration angesichts des Körpergewichts angepasst wird (European Medicines Agency (EMA) 2014, S. 68).</p> <p>Auch ein dieser Stellungnahme beigelegtes Gutachten kommt zum Schluss, dass eine Häufung von symptomatischen nicht tödlichen LE bei Patienten mit vergleichsweise geringem BMI als unwahrscheinlich anzusehen ist. Gemäß der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Apixaban wäre allenfalls ein inverses Ergebnis plausibel.</p> <p>„Insgesamt kann für die Annahme einer besseren Wirksamkeit von Apixaban (im Vergleich zu Enoxaparin/VKA) bei Patienten mit einem BMI $> 28 \text{ kg/m}^2$ keine pharmakologisch plausible Begründung erfol-</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. Ein <u>Zusammenhang</u> zwischen BMI/Körpergewicht und der klinischen Wirksamkeit von Apixaban ist daher – sofern nicht Extremwerte vorliegen [9]- <u>unwahrscheinlich</u>.“ (Harder 2014)</p> <p>Auch in der ARISTOTLE Studie zur Indikation Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern wurden Subgruppenanalyse nach BMI ($\leq 28 \text{ kg/m}^2$; $> 28 \text{ kg/m}^2 - \leq 33 \text{ kg/m}^2$; $> 33 \text{ kg/m}^2$) durchgeführt. Es wurde hier kein Hinweis auf eine Wirksamkeitsbeeinträchtigung von Apixaban bei Patienten mit niedrigem BMI gefunden (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Pfizer Deutschland GmbH 2012). Dies untermauert den Verdacht, dass es sich bei dem Befund aus der AMPLIFY Studie um einen Zufallsbefund ohne pharmakologisch medizinischen Kausalzusammenhang handelt.</p> <p><u>Zur ausschließlichen Betrachtung „symptomatischer nicht-tödlicher LE“</u></p> <p>Des Weiteren ist es aus Sicht von BMS/Pfizer medizinisch nicht sachgerecht die Effektmodifikation durch BMI I für den Endpunkt „symptomatische nicht-tödliche LE“ zu belegen. Dieser stellt lediglich eine Teilgruppe aller Patienten mit LE und in dieser Teilgruppe den weniger schwerwiegenden Anteil dieser akuten Erkrankung (in Bezug auf dessen Ausgang) dar. Aus Sicht von BMS/Pfizer müsste sich bei Vorliegen einer medizinischen Plausibilität der Effekt auch bei der Betrachtung der Gesamtgruppe aus „symptomatischer tödlicher und nicht-tödlicher LE“ wiederfinden. Eine solche Betrachtung von „symptomatischer tödlicher und nicht-tödlicher LE“ ist angebracht, da das Therapieziel die Vermeidung von LE insgesamt ist, unabhängig davon, ob diese tödlich oder nicht-tödlich verlaufen.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Grundsätzlich stimmt das IQWiG dem Vorgehen zu und fordert es selbst ein.</p> <p>„Wie für die Endpunktkategorie Mortalität beschrieben, sollte der Kombinationsendpunkt umfassend die Gesamtmortalität erfassen. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass weder in Modul 1 bis 4 des Dossiers noch im Studienbericht zur AMPLIFY-Studie die für die vorliegende Bewertung als sinnvoll erachteten kombinierten Endpunkte „symptomatische nicht tödliche und tödliche TVT“ und „symptomatische nicht tödliche und tödliche LE“ berichtet werden.“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014, Seite 49)</p> <p>Da die kombinierten Endpunkte „symptomatische nicht-tödliche und tödliche TVT“ und „symptomatische nicht-tödliche und tödliche LE“ nicht vorliegen, konzentriert sich das IQWiG im Folgenden auf die Auswertung der „symptomatischen nicht-tödlichen TVT“ und der „symptomatischen nicht-tödlichen LE“. Dabei lässt das IQWiG den medizinischen Verlauf der Erkrankung unberücksichtigt, da tödliche TVT extrem selten vorliegen, es sei denn der Thrombus, der die TVT verursacht, wird zum Embolus und führt im Folgenden zur LE, die dann tödlich verlaufen kann. Insofern liegt mit dem Endpunkt VTE-bedingter Tod ein Endpunkt zur adäquaten Einschätzung der Häufigkeit von tödlichen LE vor, welcher in geeigneter Weise den vom IQWiG als sinnvoll erachteten Kombinierten Endpunkt für LE, ungeachtet des Outcome für den Patienten, darstellt.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier neben der Gesamtmortalität (alle Todesursachen) Auswertungen für kardiovaskuläre Mortalität und VTE-bedingten Tod dar. Separate Auswertungen für tödliche TVT und tödliche LE liegen nicht vor.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wird nicht die Mortalität aufgrund spezifischer Todesursachen sondern die Gesamtmortalität relevant erachtet.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>„Symptomatische tödliche LE“ wurden in der AMPLIFY-Studie nicht als separater Endpunkt herausgearbeitet. Ursache hierfür ist die Tatsache, dass nicht alle Todesfälle einer Obduktion unterzogen werden konnten, um LE als Ursache eines Todesfalls zu bestätigen bzw. auszuschließen. Stattdessen wurde die Definition des Endpunktes „VTE-bedingter Tod“ vorgenommen. Dieser umfasst Todesfälle aufgrund von LE sowie Todesfälle aus ungeklärter Ursache und plötzlichem Tod, bei denen ein VTE-Bezug nicht ausgeschlossen werden konnte. Die für diese Einteilung verwendete Adjudizierungsanleitung liegt dieser Stellungnahme bei (Pfizer 2012).</p> <p>Der Endpunkt „VTE-bedingter Tod“ stellt aber ein geeignetes Maß für tödlich verlaufende LE dar. Für die kombinierte Analyse der Endpunkte „VTE-bedingter Tod“ und „Nicht-tödliche LE“ ergibt sich ein relatives Risiko in der Ausprägung BMI \leq 28 kg/m² von 1,54 (95 %-KI: [0,81; 2,94]; vgl. Seite 598 Modul 4) (Tabelle 1). Der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der sechsmonatigen Therapie ist damit nicht signifikant. Unter Apixaban kam es demnach bei Patienten mit einem BMI \leq 28 kg/m² zwar zu mehr nicht-tödlichen LEs aber auch zu weniger tödlichen LE als unter Enoxaparin/Warfarin.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung ist die Gesamtmortalität von Relevanz. Folglich sollte diese in dem kombinierten Endpunkt umfasst sein. Deshalb wird ebenso der kombinierte Endpunkt aus symptomatischen rezidivierenden venösen Thromboembolien (VTE) oder kardiovaskuläre Mortalität nicht berücksichtigt. Für die als sinnvoll erachteten Kombinationsendpunkte „symptomatische nicht tödliche und tödliche TVT“ und „symptomatische nicht tödliche und tödliche LE“ liegen keine separaten Auswertungen vor.</p>

Tabelle 1: Ergebnisse der a priori definierten Subgruppenanalyse nach BMI I $\leq 28\text{kg/m}^2$ der AMPLIFY-Studie

Endpunkt	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	Interaktions- test (p-Wert ¹)
Body Mass Index (BMI) I $\leq 28\text{ kg/m}^2$						
Symptomatische nicht-tödliche TVT	1321	13 (1,0)	1328	12 (0,9)	1,09 [0,50; 2,38]	0,1641
Symptomatische nicht-tödliche LE	1320	18 (1,4)	1327	5 (0,4)	3,62 [1,35; 9,71]	0,0045
VTE-bedingter Tod	1321	5 (0,4)	1328	10 (0,8)	0,50 [0,17; 1,47]	0,5201
Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod	1321	35 (2,6)	1328	27 (2,0)	1,30 [0,79; 2,14]	0,0639
Nicht-tödliche TVT oder VTE-bedingter Tod ²	1322	18 (1,4)	1329	21 (1,6)	0,86 [0,46; 1,61]	0,5391
Nicht-tödliche LE oder VTE-bedingter Tod	1321	23 (1,7)	1328	15 (1,1)	1,54 [0,81; 2,94]	0,1323
¹ Der p-Wert des Interaktionstests bezog auf das Subgruppenmerkmal BMI I und den jeweiligen Endpunkt. ² Beinhaltet hier keine Fälle, bei denen die Todesursache Lungenembolie durch Obduktion bestätigt wurde. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.						

Quelle: Pfizer 2014a

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Das IQWiG beschreibt in seiner Dossierbewertung die von BMS/Pfizer ins Dossier eingeschlossene Analyse des Kombinationsendpunkts „symptomatische nicht-tödliche LE und VTE bedingter Tod“, leitet aber aus diesem post-hoc definierten Endpunkt keinen Schlussfolgerung für die Bewertung des in der Subgruppe gefundenen Effekts ab.</p> <p>„Der pU leitet aus den von ihm durchgeführten Subgruppenanalysen keine Aussagen ab, da er aufgrund der Zahl durchgeführter Subgruppenanalysen Ergebnisse zu Interaktionen als Zufallsbefund interpretiert. Er geht dabei auch explizit auf den einzigen Beleg auf Interaktion ein (Endpunkt symptomatische nicht tödliche LE für das Merkmal BMI). Er beschreibt dabei, dass er eine zusätzliche Analyse durchgeführt habe, die sowohl die nicht tödlichen als auch die tödlichen LE einschließt. Hierzu nennt er für die Kategorie BMI ≤ 28 kg/m² das RR [95 %-KI] von 1,54 [0,81; 2,94] (Tabelle 1). Aus diesem nicht statistisch signifikanten Unterschied leitet er ab, dass es bei Patienten mit einem BMI ≤ 28 kg/m² unter Apixaban zu mehr nicht tödlichen, aber auch zu weniger tödlichen LE im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kam. Er beschreibt, dass es hierfür keine medizinische Rationale gebe und geht daher von einem Zufallsbefund aus.</p> <p>Der Interpretation der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen durch den pU wird nicht gefolgt, zumal das Ergebnis zu nicht tödlichen LE konsistent zu dem bei nicht tödlichen TVT (siehe Abschnitt 2.3.2.1)</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>ist.“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014, Seite 54)</p> <p>Eine Konsistenz der Ergebnisse von nicht tödlichen LE und nicht tödlichen TVT bei Patienten mit einem BMI ≤ 28 kg/m² ist aus Sicht von BMS/Pfizer nicht zu erkennen. Hiergegen spricht das nicht signifikante relative Risiko von 1,09 [0,50; 2,38] für symptomatische nicht tödliche TVT (Tabelle 1). Dementsprechend sollte der Subgruppenauswertung (Nicht-tödliche LE oder VTE-bedingter Tod) mehr Relevanz beigemessen werden als der Subgruppenauswertung (Symptomatische nicht-tödliche LE), da diese das Ereignis umfassend betrachtet und sämtliche LE berücksichtigt.</p> <p>Die beste Aussage zur Wirksamkeit kann schließlich anhand der Kombination aller tödlicher und nicht-tödlicher VTE (LE und TVT) vorgenommen werden. Dieser Endpunkt wurde in der zugrunde liegenden Studie als primärer Endpunkt („Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod“) definiert. Er liefert eine umfassende Beschreibung des Therapieziels ohne Einschränkungen in Bezug auf die Schweregrade der Ereignisse: Bei der Betrachtung der Subgruppen BMI > 28 kg/m² findet sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Apixaban (Tabelle 2) und bei BMI ≤ 28 kg/m² finden sich keine signifikanten Unterschiede.</p>	<p>Der primäre Endpunkt der AMPLIFY-Studie, eine Kombination aus symptomatischen rezidivierenden venösen Thromboembolien (VTE) oder VTE-bedingtem Tod, wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Wie auch schon bei dem Endpunkt Mortalität beschrieben, ist für die Nutzenbewertung die Gesamtmortalität von Relevanz. Folglich sollte diese in dem kombinierten Endpunkt umfasst sein. Deshalb wird ebenso der kombinierte Endpunkt aus symptomatischen rezidivierenden venösen Thromboembolien (VTE) oder kardiovaskuläre Mortalität nicht berücksichtigt. Für die als sinnvoll erachteten Kombinationsendpunkte „symptomatische nicht tödliche und tödliche TVT“ und „symptomatische nicht tödliche und tödliche LE“ liegen keine separaten Auswertungen vor.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Tabelle 2: Ergebnisse der a priori definierten Subgruppenanalyse nach BMI I > 28kg/m² der AMPLIFY-Studie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt Subgruppe</th> <th colspan="2">Apixaban</th> <th colspan="2">Enoxaparin/ Warfarin</th> <th colspan="3">Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>RR [95 %-KI]</th> <th>Interakti- onstest (p-Wert¹)</th> <th>Heteroge- nitätstest (p-Wert²)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Symptomatische nicht-tödliche TVT</td> <td colspan="5"></td> <td colspan="2">0,1641</td> <td></td> </tr> <tr> <td>BMI > 28 kg/m²</td> <td>1273</td> <td>9 (0,7)</td> <td>1288</td> <td>22 (1,7)</td> <td>0,42 [0,19; 0,93]^a</td> <td></td> <td>0,37</td> </tr> <tr> <td> <i>BMI > 28 - ≤ 33 kg/m²</i></td> <td>766</td> <td>5 (0,7)</td> <td>783</td> <td>16 (2,0)</td> <td>0,32 [0,12; 0,87]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> <i>BMI > 33 kg/m²</i></td> <td>507</td> <td>4 (0,8)</td> <td>505</td> <td>6 (1,2)</td> <td>0,65 [0,19; 2,30]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Symptomatische nicht-tödliche LE</td> <td colspan="5"></td> <td colspan="2">0,0045</td> <td></td> </tr> <tr> <td>BMI > 28 kg/m²</td> <td>1272</td> <td>9 (0,7)</td> <td>1288</td> <td>20 (1,6)</td> <td>0,47 [0,21; 1,05]^a</td> <td></td> <td>0,34</td> </tr> <tr> <td> <i>BMI > 28 - ≤ 33 kg/m²</i></td> <td>765</td> <td>7 (0,9)</td> <td>782</td> <td>12 (1,5)</td> <td>0,60 [0,24; 1,51]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> <i>BMI > 33 kg/m²</i></td> <td>507</td> <td>2 (0,4)</td> <td>506</td> <td>8 (1,6)</td> <td>0,25 [0,05; 1,21]</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	Interakti- onstest (p-Wert ¹)	Heteroge- nitätstest (p-Wert ²)	Symptomatische nicht-tödliche TVT						0,1641			BMI > 28 kg/m ²	1273	9 (0,7)	1288	22 (1,7)	0,42 [0,19; 0,93] ^a		0,37	<i>BMI > 28 - ≤ 33 kg/m²</i>	766	5 (0,7)	783	16 (2,0)	0,32 [0,12; 0,87]			<i>BMI > 33 kg/m²</i>	507	4 (0,8)	505	6 (1,2)	0,65 [0,19; 2,30]			Symptomatische nicht-tödliche LE						0,0045			BMI > 28 kg/m ²	1272	9 (0,7)	1288	20 (1,6)	0,47 [0,21; 1,05] ^a		0,34	<i>BMI > 28 - ≤ 33 kg/m²</i>	765	7 (0,9)	782	12 (1,5)	0,60 [0,24; 1,51]			<i>BMI > 33 kg/m²</i>	507	2 (0,4)	506	8 (1,6)	0,25 [0,05; 1,21]			
Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin																																																																														
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	Interakti- onstest (p-Wert ¹)	Heteroge- nitätstest (p-Wert ²)																																																																												
Symptomatische nicht-tödliche TVT						0,1641																																																																													
BMI > 28 kg/m ²	1273	9 (0,7)	1288	22 (1,7)	0,42 [0,19; 0,93] ^a		0,37																																																																												
<i>BMI > 28 - ≤ 33 kg/m²</i>	766	5 (0,7)	783	16 (2,0)	0,32 [0,12; 0,87]																																																																														
<i>BMI > 33 kg/m²</i>	507	4 (0,8)	505	6 (1,2)	0,65 [0,19; 2,30]																																																																														
Symptomatische nicht-tödliche LE						0,0045																																																																													
BMI > 28 kg/m ²	1272	9 (0,7)	1288	20 (1,6)	0,47 [0,21; 1,05] ^a		0,34																																																																												
<i>BMI > 28 - ≤ 33 kg/m²</i>	765	7 (0,9)	782	12 (1,5)	0,60 [0,24; 1,51]																																																																														
<i>BMI > 33 kg/m²</i>	507	2 (0,4)	506	8 (1,6)	0,25 [0,05; 1,21]																																																																														

VTE-bedingter Tod						0,5201	
BMI > 28 kg/m ²	1273	7 (0,5)	1285	6 (0,5)	1,17 [0,39; 3,48] ^a		0,71
<i>BMI > 28 - ≤ 33 kg/m²</i>	764	3 (0,4)	780	2 (0,3)	1,52 [0,26; 8,99]		
<i>BMI > 33 kg/m²</i>	509	4 (0,8)	505	4 (0,8)	0,96 [0,24; 3,85]		
Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod						0,0639	
BMI > 28 kg/m ²	1274	24 (1,9)	1290	43 (3,3)	0,56 [0,34; 0,93] ^a		0,95
<i>BMI > 28 - ≤ 33 kg/m²</i>	767	14 (1,8)	784	25 (3,2)	0,57 [0,30; 1,09]		
<i>BMI > 33 kg/m²</i>	507	10 (2,0)	506	18 (3,6)	0,55 [0,25; 1,19]		
Nicht-tödliche TVT oder VTE-bedingter Tod³						0,5391	
BMI > 28 kg/m ²	1275	15 (1,2)	1288	26 (2,0)	0,59 [0,31; 1,11] ^a		0,47
<i>BMI > 28 - ≤ 33 kg/m²</i>	766	8 (1,0)	783	17 (2,2)	0,48 [0,21; 1,11]		
<i>BMI > 33 kg/m²</i>	509	7 (1,4)	505	9 (1,8)	0,76 [0,28; 2,03]		
Nicht-tödliche LE oder VTE-bedingter Tod						0,1323	
BMI > 28 kg/m ²	1274	16 (1,3)	1288	25 (1,9)	0,65 [0,35; 1,22] ^a		0,48
<i>BMI > 28 - ≤ 33 kg/m²</i>	765	10 (1,3)	782	13 (1,7)	0,79 [0,35; 1,78]		
<i>BMI > 33 kg/m²</i>	509	6 (1,2)	506	12 (2,4)	0,41 [0,18; 1,32]		
¹ Der p-Wert des Interaktionstests bezog auf das Subgruppenmerkmal BMI I und den jeweiligen Endpunkt. ² Der p-Wert des Heterogenitätstests bezog auf die BMI Kategorien „BMI > 28 - ≤ 33 kg/m ² “ und „BMI > 33 kg/m ² “ des jeweiligen Endpunkts.							

³Beinhaltet hier keine Fälle, bei denen die Todesursache Lungenembolie durch Obduktion bestätigt wurde.

^aBerechnung von RR und zugehörigem 95 %-KI anhand eines Random-Effekt-Modells.

N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis;

KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.

Quelle: Pfizer 2014a

Analysen von BMI nach WHO-Klassifikation und Gewicht

Es sind grundsätzlich verschiedene BMI-Einteilungen möglich. Dem hat sich BMS/Pfizer auch durch die Verwendung von zwei alternativen Gruppierungen in der Studie genähert. Ein Subgruppeneffekt sollte daher in beiden Gruppierungen in vergleichbarer Stärke wiedergefunden werden können. Insofern liefert die Auswertung des BMI nach den WHO Klassen einen weiteren Indikator für einen Zufallsbefund bei o.g. Klassifizierung. In der AMPLIFY-Studie wurde die Subgruppenanalyse ebenfalls a priori durch das Subgruppenmerkmal BMI II durchgeführt, das vier Ausprägungen enthält ($\leq 25 \text{ kg/m}^2$; $> 25 \text{ kg/m}^2 - \leq 30 \text{ kg/m}^2$; $> 30 - \leq 35 \text{ kg/m}^2$; $> 35 \text{ kg/m}^2$). Die Ergebnisse werden in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Ergebnisse der a priori definierten Subgruppenanalyse nach BMI II der AMPLIFY-Studie

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	Interaktionstest (p-Wert ¹)
Symptomatische nicht-tödliche TVT						0,7996
BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$	693	8 (1,2)	694	9 (1,3)	0,89 [0,35; 2,29]	
BMI $> 25 - \leq 30 \text{ kg/m}^2$	984	8 (0,8)	1013	12 (1,2)	0,69 [0,29; 1,68]	
BMI $> 30 - \leq 35 \text{ kg/m}^2$	568	4 (0,7)	575	8 (1,4)	0,50 [0,15; 1,67]	
BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$	349	2 (0,6)	334	5 (1,5)	0,39 [0,08; 1,91]	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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="0" style="width: 100%;"> <tr> <td colspan="6">Symptomatische nicht-tödliche LE</td> <td style="text-align: right;">0,0685</td> </tr> <tr> <td>BMI ≤ 25 kg/m²</td> <td>692</td> <td>7 (1,0)</td> <td>694</td> <td>2 (0,3)</td> <td>3,44</td> <td>[0,73; 16,29]</td> </tr> <tr> <td>BMI > 25 - ≤ 30 kg/m²</td> <td>985</td> <td>16 (1,6)</td> <td>1012</td> <td>11 (1,1)</td> <td>1,50</td> <td>[0,70; 3,21]</td> </tr> <tr> <td>BMI > 30 - ≤ 35 kg/m²</td> <td>566</td> <td>3 (0,5)</td> <td>574</td> <td>7 (1,2)</td> <td>0,43</td> <td>[0,11; 1,67]</td> </tr> <tr> <td>BMI > 35 kg/m²</td> <td>349</td> <td>1 (0,3)</td> <td>335</td> <td>5 (1,5)</td> <td>0,18</td> <td>[0,02; 1,73]</td> </tr> <tr> <td colspan="6">VTE-bedingter Tod</td> <td style="text-align: right;">0,3842</td> </tr> <tr> <td>BMI ≤ 25 kg/m²</td> <td>692</td> <td>1 (0,1)</td> <td>694</td> <td>5 (0,7)</td> <td>0,20</td> <td>[0,02; 1,69]</td> </tr> <tr> <td>BMI > 25 - ≤ 30 kg/m²</td> <td>985</td> <td>5 (0,5)</td> <td>1012</td> <td>5 (0,5)</td> <td>1,02</td> <td>[0,29; 3,55]</td> </tr> <tr> <td>BMI > 30 - ≤ 35 kg/m²</td> <td>566</td> <td>2 (0,4)</td> <td>573</td> <td>4 (0,7)</td> <td>0,50</td> <td>[0,09; 2,73]</td> </tr> <tr> <td>BMI > 35 kg/m²</td> <td>351</td> <td>4 (1,1)</td> <td>334</td> <td>2 (0,6)</td> <td>1,82</td> <td>[0,33; 10,07]</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod</td> <td style="text-align: right;">0,4453</td> </tr> <tr> <td>BMI ≤ 25 kg/m²</td> <td>693</td> <td>16 (2,3)</td> <td>694</td> <td>16 (2,3)</td> <td>1,00</td> <td>[0,50; 1,97]</td> </tr> </table>	Symptomatische nicht-tödliche LE						0,0685	BMI ≤ 25 kg/m ²	692	7 (1,0)	694	2 (0,3)	3,44	[0,73; 16,29]	BMI > 25 - ≤ 30 kg/m ²	985	16 (1,6)	1012	11 (1,1)	1,50	[0,70; 3,21]	BMI > 30 - ≤ 35 kg/m ²	566	3 (0,5)	574	7 (1,2)	0,43	[0,11; 1,67]	BMI > 35 kg/m ²	349	1 (0,3)	335	5 (1,5)	0,18	[0,02; 1,73]	VTE-bedingter Tod						0,3842	BMI ≤ 25 kg/m ²	692	1 (0,1)	694	5 (0,7)	0,20	[0,02; 1,69]	BMI > 25 - ≤ 30 kg/m ²	985	5 (0,5)	1012	5 (0,5)	1,02	[0,29; 3,55]	BMI > 30 - ≤ 35 kg/m ²	566	2 (0,4)	573	4 (0,7)	0,50	[0,09; 2,73]	BMI > 35 kg/m ²	351	4 (1,1)	334	2 (0,6)	1,82	[0,33; 10,07]	Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod						0,4453	BMI ≤ 25 kg/m ²	693	16 (2,3)	694	16 (2,3)	1,00	[0,50; 1,97]	
Symptomatische nicht-tödliche LE						0,0685																																																																																
BMI ≤ 25 kg/m ²	692	7 (1,0)	694	2 (0,3)	3,44	[0,73; 16,29]																																																																																
BMI > 25 - ≤ 30 kg/m ²	985	16 (1,6)	1012	11 (1,1)	1,50	[0,70; 3,21]																																																																																
BMI > 30 - ≤ 35 kg/m ²	566	3 (0,5)	574	7 (1,2)	0,43	[0,11; 1,67]																																																																																
BMI > 35 kg/m ²	349	1 (0,3)	335	5 (1,5)	0,18	[0,02; 1,73]																																																																																
VTE-bedingter Tod						0,3842																																																																																
BMI ≤ 25 kg/m ²	692	1 (0,1)	694	5 (0,7)	0,20	[0,02; 1,69]																																																																																
BMI > 25 - ≤ 30 kg/m ²	985	5 (0,5)	1012	5 (0,5)	1,02	[0,29; 3,55]																																																																																
BMI > 30 - ≤ 35 kg/m ²	566	2 (0,4)	573	4 (0,7)	0,50	[0,09; 2,73]																																																																																
BMI > 35 kg/m ²	351	4 (1,1)	334	2 (0,6)	1,82	[0,33; 10,07]																																																																																
Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod						0,4453																																																																																
BMI ≤ 25 kg/m ²	693	16 (2,3)	694	16 (2,3)	1,00	[0,50; 1,97]																																																																																

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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"> <tr> <td>BMI > 25 - ≤ 30 kg/m²</td> <td>985</td> <td>27 (2,7)</td> <td>1014</td> <td>26 (2,6)</td> <td>1,07 [0,63; 1,82]</td> </tr> <tr> <td>BMI > 30 - ≤ 35 kg/m²</td> <td>568</td> <td>9 (1,6)</td> <td>575</td> <td>16 (2,8)</td> <td>0,57 [0,25; 1,27]</td> </tr> <tr> <td>BMI > 35 kg/m²</td> <td>349</td> <td>7 (2,0)</td> <td>335</td> <td>12 (3,6)</td> <td>0,55 [0,22; 1,39]</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Nicht-tödliche TVT oder VTE-bedingter Tod²</td> <td>0,9509</td> </tr> <tr> <td>BMI ≤ 25 kg/m²</td> <td>693</td> <td>9 (1,3)</td> <td>694</td> <td>14 (2,0)</td> <td>0,64 [0,28; 1,47]</td> </tr> <tr> <td>BMI > 25 - ≤ 30 kg/m²</td> <td>985</td> <td>13 (1,3)</td> <td>1014</td> <td>16 (1,6)</td> <td>0,84 [0,41; 1,74]</td> </tr> <tr> <td>BMI > 30 - ≤ 35 kg/m²</td> <td>568</td> <td>6 (1,1)</td> <td>575</td> <td>10 (1,7)</td> <td>0,60 [0,22; 1,65]</td> </tr> <tr> <td>BMI > 35 kg/m²</td> <td>351</td> <td>5 (1,4)</td> <td>334</td> <td>7 (2,1)</td> <td>0,67 [0,22; 2,07]</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Nicht-tödliche LE oder VTE-bedingter Tod</td> <td>0,4089</td> </tr> <tr> <td>BMI ≤ 25 kg/m²</td> <td>692</td> <td>8 (1,2)</td> <td>694</td> <td>7 (1,0)</td> <td>1,13 [0,41; 3,09]</td> </tr> <tr> <td>BMI > 25 - ≤ 30 kg/m²</td> <td>986</td> <td>21 (2,1)</td> <td>1013</td> <td>16 (1,6)</td> <td>1,35 [0,71; 2,58]</td> </tr> <tr> <td>BMI > 30 - ≤ 35 kg/m²</td> <td>566</td> <td>5 (0,9)</td> <td>574</td> <td>10 (1,7)</td> <td>0,51 [0,17; 1,47]</td> </tr> </table>	BMI > 25 - ≤ 30 kg/m ²	985	27 (2,7)	1014	26 (2,6)	1,07 [0,63; 1,82]	BMI > 30 - ≤ 35 kg/m ²	568	9 (1,6)	575	16 (2,8)	0,57 [0,25; 1,27]	BMI > 35 kg/m ²	349	7 (2,0)	335	12 (3,6)	0,55 [0,22; 1,39]	Nicht-tödliche TVT oder VTE-bedingter Tod²					0,9509	BMI ≤ 25 kg/m ²	693	9 (1,3)	694	14 (2,0)	0,64 [0,28; 1,47]	BMI > 25 - ≤ 30 kg/m ²	985	13 (1,3)	1014	16 (1,6)	0,84 [0,41; 1,74]	BMI > 30 - ≤ 35 kg/m ²	568	6 (1,1)	575	10 (1,7)	0,60 [0,22; 1,65]	BMI > 35 kg/m ²	351	5 (1,4)	334	7 (2,1)	0,67 [0,22; 2,07]	Nicht-tödliche LE oder VTE-bedingter Tod					0,4089	BMI ≤ 25 kg/m ²	692	8 (1,2)	694	7 (1,0)	1,13 [0,41; 3,09]	BMI > 25 - ≤ 30 kg/m ²	986	21 (2,1)	1013	16 (1,6)	1,35 [0,71; 2,58]	BMI > 30 - ≤ 35 kg/m ²	566	5 (0,9)	574	10 (1,7)	0,51 [0,17; 1,47]	
BMI > 25 - ≤ 30 kg/m ²	985	27 (2,7)	1014	26 (2,6)	1,07 [0,63; 1,82]																																																																					
BMI > 30 - ≤ 35 kg/m ²	568	9 (1,6)	575	16 (2,8)	0,57 [0,25; 1,27]																																																																					
BMI > 35 kg/m ²	349	7 (2,0)	335	12 (3,6)	0,55 [0,22; 1,39]																																																																					
Nicht-tödliche TVT oder VTE-bedingter Tod²					0,9509																																																																					
BMI ≤ 25 kg/m ²	693	9 (1,3)	694	14 (2,0)	0,64 [0,28; 1,47]																																																																					
BMI > 25 - ≤ 30 kg/m ²	985	13 (1,3)	1014	16 (1,6)	0,84 [0,41; 1,74]																																																																					
BMI > 30 - ≤ 35 kg/m ²	568	6 (1,1)	575	10 (1,7)	0,60 [0,22; 1,65]																																																																					
BMI > 35 kg/m ²	351	5 (1,4)	334	7 (2,1)	0,67 [0,22; 2,07]																																																																					
Nicht-tödliche LE oder VTE-bedingter Tod					0,4089																																																																					
BMI ≤ 25 kg/m ²	692	8 (1,2)	694	7 (1,0)	1,13 [0,41; 3,09]																																																																					
BMI > 25 - ≤ 30 kg/m ²	986	21 (2,1)	1013	16 (1,6)	1,35 [0,71; 2,58]																																																																					
BMI > 30 - ≤ 35 kg/m ²	566	5 (0,9)	574	10 (1,7)	0,51 [0,17; 1,47]																																																																					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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="271 531 1261 762"> <tr> <td>BMI > 35 kg/m²</td> <td>351</td> <td>5 (1,4)</td> <td>335</td> <td>7 (2,1)</td> <td>0,66 [0,21; 2,14]</td> </tr> </table> <p>¹Der p-Wert des Interaktionstests bezog auf das Subgruppenmerkmal BMI I und den jeweiligen Endpunkt. ²Beinhaltet hier keine Fälle, bei denen die Todesursache Lungenembolie durch Obduktion bestätigt wurde. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.</p> <p>Quelle: Pfizer 2014a</p> <p>Für die Subgruppenanalyse nach BMI II nach WHO Klassen kategorisiert, gilt die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin bei Patienten mit einem niedrigen BMI (BMI ≤ 25 kg/m² und BMI > 25 – ≤ 30 kg/m²) für alle oben dargestellten LE-bezogenen Endpunkte. Der vom IQWiG vermutete geringere Nutzen von Apixaban kann in dieser Betrachtungsweise nicht bestätigt werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch die Subgruppenanalyse nach dem Subgruppenmerkmal Gewicht. Die Ergebnisse werden in Tabelle 4 dargestellt.</p> <p>Tabelle 4: Ergebnisse der a priori definierten Subgruppenanalyse nach Gewicht der AMPLIFY-Studie</p> <table border="1" data-bbox="271 1203 1261 1385"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt Subgruppe</th> <th colspan="2">Apixaban</th> <th colspan="2">Enoxaparin/ Warfarin</th> <th colspan="2">Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>RR [95 %-KI]</th> <th>Interaktionstest (p-Wert¹)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Symptomatische nicht-tödliche TVT</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0,5832</td> </tr> </tbody> </table>	BMI > 35 kg/m ²	351	5 (1,4)	335	7 (2,1)	0,66 [0,21; 2,14]	Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	Interaktionstest (p-Wert ¹)	Symptomatische nicht-tödliche TVT						0,5832	<p>Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal BMI Kategorie I vor (Interaktionstest p = 0,072). Diese Effektmodifikation durch das Merkmal BMI Kategorie I trifft auch für die Endpunkte symptomatische nicht tödliche TVT und symptomatische nicht tödliche LE zu.</p> <p>Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) adressiert im öffentlichen Bewertungsbericht zu Apixaban die aufgrund der Subgruppenanalyse hinsichtlich des Merkmals BMI festgestellte Interaktion. Auch wenn aus statistischer Sicht der Befund robust erscheint, ist jedoch ein medizinischer Kausalzusammenhang zwischen den beobachteten Studienergebnissen und dem erwarteten pharmakologischen Effekt von Apixaban anhand der vorliegenden Daten nicht plausibel begründbar, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die höchste Konzentration von Apixaban bei Patienten mit einem niedrigeren BMI erreicht wird, während die VKA-Dosierung durch die INR-Titration anhand des Körpergewichts angepasst wird. Weiterhin sind die Effektmodifikationen hauptsächlich bei einer Art</p>
BMI > 35 kg/m ²	351	5 (1,4)	335	7 (2,1)	0,66 [0,21; 2,14]																							
Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin																							
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	Interaktionstest (p-Wert ¹)																						
Symptomatische nicht-tödliche TVT						0,5832																						

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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"> <tr> <td>Gewicht ≤ 60 kg</td> <td>225</td> <td>2 (0,9)</td> <td>232</td> <td>5 (2,2)</td> <td>0,42 [0,08; 2,22]</td> </tr> <tr> <td>Gewicht > 60 - < 100 kg</td> <td>1869</td> <td>13 (0,7)</td> <td>1891</td> <td>23 (1,2)</td> <td>0,57 [0,29; 1,12]</td> </tr> <tr> <td>Gewicht ≥ 100 kg</td> <td>509</td> <td>7 (1,4)</td> <td>507</td> <td>7 (1,4)</td> <td>1,00 [0,35; 2,82]</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Symptomatische nicht-tödliche LE</td> <td>0,1307</td> </tr> <tr> <td>Gewicht ≤ 60 kg</td> <td>225</td> <td>3 (1,3)</td> <td>232</td> <td>2 (0,9)</td> <td>1,59 [0,26; 9,69]</td> </tr> <tr> <td>Gewicht > 60 - < 100 kg</td> <td>1868</td> <td>20 (1,1)</td> <td>1890</td> <td>13 (0,7)</td> <td>1,56 [0,78; 3,12]</td> </tr> <tr> <td>Gewicht ≥ 100 kg</td> <td>508</td> <td>4 (0,8)</td> <td>507</td> <td>10 (2,0)</td> <td>0,40 [0,13; 1,25]</td> </tr> <tr> <td colspan="5">VTE-bedingter Tod</td> <td>0,6745</td> </tr> <tr> <td>Gewicht ≤ 60 kg</td> <td>225</td> <td>1 (0,4)</td> <td>232</td> <td>3 (1,3)</td> <td>0,35 [0,04; 3,25]</td> </tr> <tr> <td>Gewicht > 60 - < 100 kg</td> <td>1869</td> <td>10 (0,5)</td> <td>1890</td> <td>11 (0,6)</td> <td>0,91 [0,39; 2,15]</td> </tr> <tr> <td>Gewicht ≥ 100 kg</td> <td>509</td> <td>1 (0,2)</td> <td>505</td> <td>2 (0,4)</td> <td>0,51 [0,05; 5,46]</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod</td> <td>0,4344</td> </tr> </table>	Gewicht ≤ 60 kg	225	2 (0,9)	232	5 (2,2)	0,42 [0,08; 2,22]	Gewicht > 60 - < 100 kg	1869	13 (0,7)	1891	23 (1,2)	0,57 [0,29; 1,12]	Gewicht ≥ 100 kg	509	7 (1,4)	507	7 (1,4)	1,00 [0,35; 2,82]	Symptomatische nicht-tödliche LE					0,1307	Gewicht ≤ 60 kg	225	3 (1,3)	232	2 (0,9)	1,59 [0,26; 9,69]	Gewicht > 60 - < 100 kg	1868	20 (1,1)	1890	13 (0,7)	1,56 [0,78; 3,12]	Gewicht ≥ 100 kg	508	4 (0,8)	507	10 (2,0)	0,40 [0,13; 1,25]	VTE-bedingter Tod					0,6745	Gewicht ≤ 60 kg	225	1 (0,4)	232	3 (1,3)	0,35 [0,04; 3,25]	Gewicht > 60 - < 100 kg	1869	10 (0,5)	1890	11 (0,6)	0,91 [0,39; 2,15]	Gewicht ≥ 100 kg	509	1 (0,2)	505	2 (0,4)	0,51 [0,05; 5,46]	Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod					0,4344	<p>der Kategorisierung des BMI auffällig. Sowohl bei Anwendung der BMI-Kategorisierung gemäß Kriterien der WHO (BMI Kategorie II: 25 kg/m²; 25-29,9 kg/m²; 30-34,9 kg/m²; < 35 kg/m²) als auch bei der kategorialen Betrachtung nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 - < 100 kg, ≥ 100 kg) sind diese Ergebnisse nicht in diesem Ausmaß festzustellen.</p> <p>Deshalb werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Effektmodifikationen durch das Merkmal BMI für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht weitergehend berücksichtigt.</p>
Gewicht ≤ 60 kg	225	2 (0,9)	232	5 (2,2)	0,42 [0,08; 2,22]																																																																					
Gewicht > 60 - < 100 kg	1869	13 (0,7)	1891	23 (1,2)	0,57 [0,29; 1,12]																																																																					
Gewicht ≥ 100 kg	509	7 (1,4)	507	7 (1,4)	1,00 [0,35; 2,82]																																																																					
Symptomatische nicht-tödliche LE					0,1307																																																																					
Gewicht ≤ 60 kg	225	3 (1,3)	232	2 (0,9)	1,59 [0,26; 9,69]																																																																					
Gewicht > 60 - < 100 kg	1868	20 (1,1)	1890	13 (0,7)	1,56 [0,78; 3,12]																																																																					
Gewicht ≥ 100 kg	508	4 (0,8)	507	10 (2,0)	0,40 [0,13; 1,25]																																																																					
VTE-bedingter Tod					0,6745																																																																					
Gewicht ≤ 60 kg	225	1 (0,4)	232	3 (1,3)	0,35 [0,04; 3,25]																																																																					
Gewicht > 60 - < 100 kg	1869	10 (0,5)	1890	11 (0,6)	0,91 [0,39; 2,15]																																																																					
Gewicht ≥ 100 kg	509	1 (0,2)	505	2 (0,4)	0,51 [0,05; 5,46]																																																																					
Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod					0,4344																																																																					

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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"> <tr> <td data-bbox="277 533 443 592">Gewicht ≤ 60 kg</td> <td data-bbox="472 533 517 555">225</td> <td data-bbox="568 533 645 560">6 (2,7)</td> <td data-bbox="667 533 719 555">232</td> <td data-bbox="770 533 808 555">10</td> <td data-bbox="837 533 875 592">(4,3)</td> <td data-bbox="904 533 1025 560">0,63 [0,23; 1,72]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 603 443 662">Gewicht > 60 - < 100 kg</td> <td data-bbox="472 603 517 625">1870</td> <td data-bbox="568 603 622 662">42 (2,2)</td> <td data-bbox="667 603 719 625">1892</td> <td data-bbox="770 603 808 625">43</td> <td data-bbox="837 603 875 662">(2,3)</td> <td data-bbox="904 603 1025 630">0,99 [0,65; 1,50]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 673 443 732">Gewicht ≥ 100 kg</td> <td data-bbox="472 673 517 695">509</td> <td data-bbox="568 673 622 732">11 (2,2)</td> <td data-bbox="667 673 719 695">508</td> <td data-bbox="770 673 808 695">18</td> <td data-bbox="837 673 875 732">(3,5)</td> <td data-bbox="904 673 1025 700">0,61 [0,29; 1,28]</td> </tr> <tr> <td colspan="6" data-bbox="277 743 1048 770">Nicht-tödliche TVT oder VTE-bedingter Tod²</td> <td data-bbox="1061 743 1144 770">0,5955</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 782 443 841">Gewicht ≤ 60 kg</td> <td data-bbox="472 782 517 804">225</td> <td data-bbox="568 782 645 841">3 (1,3)</td> <td data-bbox="667 782 719 804">232</td> <td data-bbox="770 782 808 804">8</td> <td data-bbox="837 782 875 841">(3,4)</td> <td data-bbox="904 782 1025 809">0,39 [0,10; 1,48]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 852 443 911">Gewicht > 60 - < 100 kg</td> <td data-bbox="472 852 517 874">1871</td> <td data-bbox="568 852 622 911">22 (1,2)</td> <td data-bbox="667 852 719 874">1892</td> <td data-bbox="770 852 808 874">31</td> <td data-bbox="837 852 875 911">(1,6)</td> <td data-bbox="904 852 1025 879">0,72 [0,42; 1,23]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 922 443 981">Gewicht ≥ 100 kg</td> <td data-bbox="472 922 517 944">510</td> <td data-bbox="568 922 645 981">8 (1,6)</td> <td data-bbox="667 922 719 944">507</td> <td data-bbox="770 922 808 944">9</td> <td data-bbox="837 922 875 981">(1,8)</td> <td data-bbox="904 922 1025 949">0,89 [0,34; 2,28]</td> </tr> <tr> <td colspan="6" data-bbox="277 992 1048 1019">Nicht-tödliche LE oder VTE-bedingter Tod</td> <td data-bbox="1061 992 1144 1019">0,1441</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1031 443 1090">Gewicht ≤ 60 kg</td> <td data-bbox="472 1031 517 1053">225</td> <td data-bbox="568 1031 645 1090">4 (1,8)</td> <td data-bbox="667 1031 719 1053">232</td> <td data-bbox="770 1031 808 1053">5</td> <td data-bbox="837 1031 875 1090">(2,2)</td> <td data-bbox="904 1031 1025 1058">0,84 [0,23; 3,09]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1101 443 1160">Gewicht > 60 - < 100 kg</td> <td data-bbox="472 1101 517 1123">1870</td> <td data-bbox="568 1101 622 1160">30 (1,6)</td> <td data-bbox="667 1101 719 1123">1891</td> <td data-bbox="770 1101 808 1123">23</td> <td data-bbox="837 1101 875 1160">(1,2)</td> <td data-bbox="904 1101 1025 1128">1,32 [0,77; 2,26]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1171 443 1230">Gewicht ≥ 100 kg</td> <td data-bbox="472 1171 517 1193">509</td> <td data-bbox="568 1171 645 1230">5 (1,0)</td> <td data-bbox="667 1171 719 1193">507</td> <td data-bbox="770 1171 808 1193">12</td> <td data-bbox="837 1171 875 1230">(2,4)</td> <td data-bbox="904 1171 1025 1198">0,41 [0,15; 1,16]</td> </tr> </table>	Gewicht ≤ 60 kg	225	6 (2,7)	232	10	(4,3)	0,63 [0,23; 1,72]	Gewicht > 60 - < 100 kg	1870	42 (2,2)	1892	43	(2,3)	0,99 [0,65; 1,50]	Gewicht ≥ 100 kg	509	11 (2,2)	508	18	(3,5)	0,61 [0,29; 1,28]	Nicht-tödliche TVT oder VTE-bedingter Tod²						0,5955	Gewicht ≤ 60 kg	225	3 (1,3)	232	8	(3,4)	0,39 [0,10; 1,48]	Gewicht > 60 - < 100 kg	1871	22 (1,2)	1892	31	(1,6)	0,72 [0,42; 1,23]	Gewicht ≥ 100 kg	510	8 (1,6)	507	9	(1,8)	0,89 [0,34; 2,28]	Nicht-tödliche LE oder VTE-bedingter Tod						0,1441	Gewicht ≤ 60 kg	225	4 (1,8)	232	5	(2,2)	0,84 [0,23; 3,09]	Gewicht > 60 - < 100 kg	1870	30 (1,6)	1891	23	(1,2)	1,32 [0,77; 2,26]	Gewicht ≥ 100 kg	509	5 (1,0)	507	12	(2,4)	0,41 [0,15; 1,16]	
Gewicht ≤ 60 kg	225	6 (2,7)	232	10	(4,3)	0,63 [0,23; 1,72]																																																																									
Gewicht > 60 - < 100 kg	1870	42 (2,2)	1892	43	(2,3)	0,99 [0,65; 1,50]																																																																									
Gewicht ≥ 100 kg	509	11 (2,2)	508	18	(3,5)	0,61 [0,29; 1,28]																																																																									
Nicht-tödliche TVT oder VTE-bedingter Tod²						0,5955																																																																									
Gewicht ≤ 60 kg	225	3 (1,3)	232	8	(3,4)	0,39 [0,10; 1,48]																																																																									
Gewicht > 60 - < 100 kg	1871	22 (1,2)	1892	31	(1,6)	0,72 [0,42; 1,23]																																																																									
Gewicht ≥ 100 kg	510	8 (1,6)	507	9	(1,8)	0,89 [0,34; 2,28]																																																																									
Nicht-tödliche LE oder VTE-bedingter Tod						0,1441																																																																									
Gewicht ≤ 60 kg	225	4 (1,8)	232	5	(2,2)	0,84 [0,23; 3,09]																																																																									
Gewicht > 60 - < 100 kg	1870	30 (1,6)	1891	23	(1,2)	1,32 [0,77; 2,26]																																																																									
Gewicht ≥ 100 kg	509	5 (1,0)	507	12	(2,4)	0,41 [0,15; 1,16]																																																																									

¹Der p-Wert des Interaktionstests bezogen auf das Subgruppenmerkmal BMI I und den jeweiligen Endpunkt.

²Beinhaltet hier keine Fälle, bei denen die Todesursache Lungenembolie durch Obduktion bestätigt wurde.

N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis;

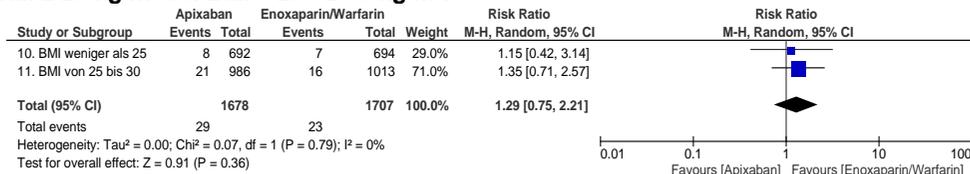
KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.

Quelle: Pfizer 2014a

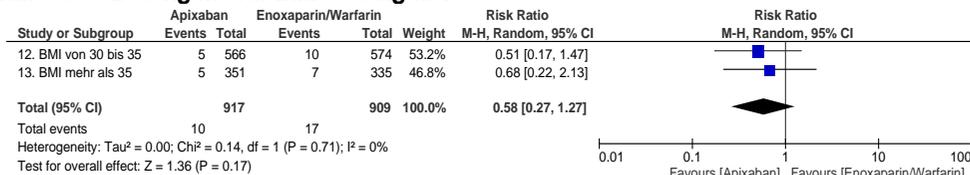
Apixaban zeigt konsistent keine signifikanten Unterschiede im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin bei Patienten mit niedrigem Körpergewicht (Gewicht ≤ 60 kg) für alle oben dargestellten LE-bezogenen Endpunkte. Der vom IQWiG vermutete geringere Nutzen von Apixaban kann in dieser Betrachtungsweise ebenfalls nicht festgestellt werden.

Analog zum Dossier wurde Subgruppenausprägungen von BMI II für den ergänzenden Endpunkt „Nicht-tödliche LE oder VTE-bedingter Tod“ nach der medizinischen Rationale mit dem Grenzwert 30 kg/m² zusammengefasst, sofern eine vorhandene Heterogenität nicht dagegen spricht (I² von 0 bis 40%, p-Wert des Heterogenitätstests > 0,2). Die Heterogenitätstests wurden mit Hilfe des Review Manager 5.3 durchgeführt. Im Folgenden werden die Ergebnisse dargestellt.

BMI ≤ 25 kg/m² vs. BMI > 25 - ≤ 30 kg/m²:



BMI > 30 - ≤ 35 kg/m² vs. BMI > 35 kg/m²:



Der G-BA sieht es als erforderlich an, auf das besondere Blutungsrisiko für Patienten mit einem geringen Körpergewicht (<60 kg) hinzuweisen, das in der Fachinformation von Eliquis® 5 mg aufgeführt ist.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Abbildung 1: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) II“ des Endpunkts „Nicht-tödliche LE oder VTE-bedingter Tod“</p> <p>Da die Effekte sowohl in den Ausprägungen von BMI II unter 30 kg/m² als auch über 30 kg/m² homogen sind, können sie jeweils zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich die folgenden gepoolten Ausprägungen für BMI II: BMI ≤ 30 kg/m² und BMI > 30 kg/m².</p> <p>Nach dem Poolen:</p> <p>BMI ≤ 30 kg/m² und BMI > 30 kg/m²:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Apixaban</th> <th colspan="2">Enoxaparin/Warfarin</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Risk Ratio M-H, Random, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pool_BMI II weniger als 30</td> <td>29</td> <td>1678</td> <td>23</td> <td>1727</td> <td>56.2%</td> <td>1.30 [0.75, 2.23]</td> </tr> <tr> <td>Pool_BMI II mehr als 30</td> <td>10</td> <td>917</td> <td>17</td> <td>909</td> <td>43.8%</td> <td>0.58 [0.27, 1.27]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>2595</td> <td></td> <td>2636</td> <td>100.0%</td> <td>0.91 [0.42, 1.99]</td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>39</td> <td></td> <td>40</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.20; Chi² = 2.74, df = 1 (P = 0.10); I² = 64% Test for overall effect: Z = 0.23 (P = 0.82)</p> <p>Abbildung 2: Gepoolte Analyse der Subgruppen „BMI (Body Mass Index) II“ des Endpunkts „Nicht-tödliche LE oder VTE-bedingter Tod“</p> <p>In Abbildung 2 wird das Ergebnis der gepoolten Analyse des Subgruppenmerkmals BMI II veranschaulicht. Die Effekte in beiden gepoolten Ausprägungen sind heterogen, wobei für beide Subgruppenausprägungen dennoch weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin gilt.</p> <p><u>Allgemeine biometrische Überlegungen</u></p>	Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Events	Total	Events	Total	Pool_BMI II weniger als 30	29	1678	23	1727	56.2%	1.30 [0.75, 2.23]	Pool_BMI II mehr als 30	10	917	17	909	43.8%	0.58 [0.27, 1.27]	Total (95% CI)		2595		2636	100.0%	0.91 [0.42, 1.99]	Total events	39		40				
Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI																																			
	Events	Total	Events	Total																																					
Pool_BMI II weniger als 30	29	1678	23	1727	56.2%	1.30 [0.75, 2.23]																																			
Pool_BMI II mehr als 30	10	917	17	909	43.8%	0.58 [0.27, 1.27]																																			
Total (95% CI)		2595		2636	100.0%	0.91 [0.42, 1.99]																																			
Total events	39		40																																						

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Abschließend ist bei der Bewertung der Subgruppenanalyse zu berücksichtigen, dass sich bei Interaktionstests mit dem Niveau $\alpha = 0,2$ und dem Niveau $\alpha = 0,05$ eine Vielzahl falsch positiver Ergebnisse finden. Insgesamt müsste - ohne entsprechende Korrektur - statistisch mit 84 falsch positiven Hinweisen und 21 falsch positiven Belegen für eine Interaktion gerechnet werden. Die tatsächlich gefundene Zahl der Hinweise und Belege für Interaktionen liegt in der AMPLIFY-Studie unterhalb dieses Wertes, was darauf zurückgeführt werden kann, dass die Endpunkte - dies gilt vor allem für die Kombinationsendpunkte - nicht unabhängig voneinander sind. Es ist daher bei einer unspezifischen Betrachtung der Subgruppenergebnisse dringend angeraten, nur die Ergebnisse weiter zu verfolgen, für die auch eine medizinische Rationale gefunden werden kann. Bei den Endpunkten mit einem vermeintlichen Beleg für eine Interaktion handelt es sich um die Häufigkeit symptomatischer nicht-tödlicher LE und zwei Kombinationsendpunkte (Symptomatische rezidivierende VTE/kardiovaskuläre Mortalität, Symptomatische rezidivierende VTE/VTE-bedingter Tod/schwere Blutungsereignisse), die diesen Endpunkt enthalten.</p> <p><u>Zusammenfassung und Schlussfolgerung</u></p> <p>Zusammenfassend hat aus Sicht von BMS/Pfizer die Effektmodifikation mit dem Subgruppenmerkmal BMI I keinen Einfluss auf die Schlussfolgerung hinsichtlich des Zusatznutzens. Hierfür sprechen insbesondere folgende Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwischen niedrigem BMI und symptomatischen nicht tödlichen LE ist ein pharmakologisch medizinischer Kausalzusammenhang als unwahrscheinlich anzusehen. 	<p>Für die Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen liegt in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen ein Zusatznutzen für Apixaban gegenüber Warfarin und Enoxaparin vor.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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"> • Eine alleinige Betrachtung von nicht-tödlichen LE vernachlässigt den Umstand, dass nicht tödliche LE nur eine Ausprägung sämtlicher LE sind. Die vom IQWiG geforderte Analyse der Betrachtung aller LE (nicht-tödlichen und tödliche, angenähert durch Todesfälle für die ein Bezug auf LE nicht ausgeschlossen werden konnte) sowie aller TVT (nicht-tödliche und tödliche) zeigen keine signifikanten Unterschiede zuungunsten von Apixaban. • Ähnliches gilt in der Subgruppenkategorie $\leq 28\text{kg/m}^2$ ebenso für den primären Endpunkt der Studie („Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod“) als umfassende Beschreibung des Therapieziels. Hier ist in der Subgruppenkategorie $> 28\text{kg/m}^2$ das Ergebnis sogar signifikant zugunsten von Apixaban. • Die Verwendung anderer Kategorien bei der Subgruppenanalyse von BMI und Analysen des Körpergewichts bestätigen nicht einen geringeren Nutzen von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. • Dies führt zu der Schlussfolgerung, dass der vom IQWiG in der Gesamtschau vorgeschlagene Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Apixaban auf Grund der Überlegenheit bezüglich der Blutungsendpunkte aus Sicht von BMS/Pfizer unabhängig vom Subgruppenmerkmal BMI vorliegt. <p>Vorgeschlagene Änderung: Ein Beleg eines beträchtlichen Zusatznutzens liegt für Apixaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die gesamte Zielpopulation vor.</p>	<p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Apixaban 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 handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen und eine nur moderate Verringerung von schwerwiegenden Nebenwirkungen.</p> <p>Eine Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens als beträchtlich ist nicht gerechtfertigt, da insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Überlebensdauer und keine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung erzielt wurde, die als bislang nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu werten wären.</p> <p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet.</p> <p>Mit der AMPLIFY-Studie liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie hoher Qualität und niedrigem Verzerrungspotential</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>mit insgesamt 5395 randomisierten Patienten vor. Da in der Studie AMPLIFY keine Patienten eingeschlossen wurden, die ein geringeres Risiko für rezidivierende TVT und LE aufwiesen, bestehen Unsicherheiten hinsichtlich auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die gesamte Patientenpopulation, die von der Studien Population umfasst ist. Aussagen zu Patienten mit transienten Risikofaktoren, die einer Behandlung mit Apixaban von weniger als 6 Monaten bedürfen können aus den vorgelegten Daten nicht unmittelbar hergeleitet werden.</p> <p>Zudem zeigten sich relevante Effektmodifikationen durch das Merkmal Body-Mass-Index für die Endpunkte symptomatische nicht tödliche TVT und symptomatische nicht tödliche LE sowie den kombinierten Endpunkt „symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“, was die Aussagesicherheit für die Gesamtpopulation weiter einschränkt.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung verbleiben Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie, trotz ihrer methodischen Güte. Aufgrund dessen wird hinsichtlich der Aussagesicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von einem Hinweis für einen Zusatznutzen ausgegangen.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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 40, Zeile 26-36 und Seite 38, Zeile 14-17	<p>Anmerkung: Langzeitprophylaxe IQWiG Dossierbewertung: Das IQWiG hat die Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban im Verlauf zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung und für die (parallel einzuleitende) Sekundärprophylaxe rezidivierender TVT bzw. LE in zwei Fragestellungen aufgeteilt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen bezeichnete Phase von 6 Monaten. Als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert das IQWiG NMH (Enoxaparin) mit parallel einzuleitendem VKA 2. Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bezeichnete Phase (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE). Als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert das IQWiG VKA. 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Das IQWiG stützt diese Aufteilung auf die Zulassung von Apixaban gemäß der Fachinformation:</p> <p>„Aus der Fachinformation von Apixaban geht hervor, dass zwischen der Behandlung der akuten TVT und LE sowie der Prophylaxe rezidivierender TVT und LE zu differenzieren ist. Zudem soll, sofern erforderlich, die Prophylaxe rezidivierender TVT und LE nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit Apixaban selbst oder einem anderen Antikoagulanz mit einer geringeren Dosis Apixaban (2-mal 2,5 mg/Tag) durchgeführt werden [4]. Diese Behandlungsphase wird in der vorliegenden Bewertung als „Langzeitprophylaxe“ bezeichnet.“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014, Seite 40)</p> <p>Aus der Dauer der AMPLIFY Studie und der Dosisanpassung nach Fachinformation schlussfolgert das IQWiG, dass diese nicht für die Beantwortung der zweiten Fragestellung herangezogen werden kann, so dass vom Hersteller kein Nachweis eines Zusatznutzens für Apixaban gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT in der zweiten Fragestellung erbracht wurde.</p> <p>„Zur Bewertung des Zusatznutzens in der Fragestellung zur Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE) legt der pU keine Daten vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Apixaban gegenüber der</p>	<p>Das Anwendungsgebiet von Apixaban „zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.“ umfasst sowohl eine Behandlungsphase als auch eine Prophylaxe – Phase. Gemäß Fachinformation ist die Anwendung von Apixaban, sofern eine Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE indiziert ist, nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit 2 x täglich Eliquis 5 mg oder einem anderen Antikoagulanz, mit einer Dosierung von 2 x täglich 2,5 mg fortzusetzen oder zu initiieren.</p> <p>Anhand der Fachinformation von Apixaban lässt sich die prolongierte Sekundärprophylaxe nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit Apixaban von der Therapiephase bis zu 6 Monaten dahingehend unterscheiden, dass die Dosierung nach 6 Monaten Behandlung anzupassen</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Fragestellung nicht belegt.“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014, Seite 38)</p> <p>Position von BMS/Pfizer:</p> <p>Eine Aufteilung der Fragestellung der Nutzenbewertung in „initiale Behandlung und parallel einzuleitende Prophylaxe“ und eine „Langzeitprophylaxe“ ist nicht sachgerecht. Eine derartige Aufteilung in zwei Therapiephasen ist weder durch die Beschreibung der Anwendungsgebiete in der Fachinformation von Eliquis gedeckt (Siehe Kap 4.1 der FI, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a, 2014b), noch lässt sich diese aus dem Beratungsprotokoll des G-BA zur Nutzenbewertung abzuleiten. Die Anerkennung eines Zusatznutzens nur für einen zeitlich begrenzten Teil – in diesem Fall für die ersten 6 Monate - einer zeitlich zu individualisierenden, fortlaufenden Behandlung steht zudem im Widerspruch zu anderen frühen Nutzenbewertungen von Therapien chronischer Erkrankungen.</p> <p>Begründung:</p> <p><u>Zu den Anwendungsgebieten von Eliquis laut Fachinformation</u></p> <p>Die Fachinformation von Eliquis gibt für die Anwendungsgebiete im Wortlaut folgende Information.</p> <p>„4.1 Anwendungsgebiete</p>	<p>ist (von zuvor 2 x täglich 5 mg auf 2 x täglich 2,5 mg). Da die AMPLIFY-Studie nur die Therapie mit Apixaban bis zu einer Dauer von 6 Monaten in einer Dosierung von 2 x täglich 5 mg untersuchte, lassen sich aus der Studie keine Aussagen für die Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban über eine weiterführende Prophylaxe über 6 Monate hinaus in der Dosierung 2 x täglich 2,5 mg ableiten. Deshalb wird unter b) die Therapiesituation der prolongierten Sekundärprophylaxe separat bewertet.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>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). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. (Bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4.).“ (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a, 2014b)</p> <p>Im für die zugrunde liegende Nutzenbewertung relevanten Teil wird auf die „Behandlung von TVT und LE“ sowie auf eine „Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE“ Bezug genommen. Eine Unterteilung ist zwar bezüglich einer „Therapie“ und „Prophylaxe“ zu entnehmen, eine (weitere) Unterteilung der „Prophylaxe“ in zeitlich aufeinander folgende Phasen erfolgt nicht. Ferner ist der Fachinformation auch an keiner Stelle der Begriff der „Langzeitprophylaxe“ zu entnehmen.</p> <p>Die Daten der AMPLIFY Studie sind nach Ansicht der Zulassungsbehörden also ausreichend, um auch bei einer Prophylaxe über 6 Monate hinaus von einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis auszugehen. So schreibt die EMA in ihrer „Note for Guidance“, dass in klinischen Studien zur „Follow-up“-Antikoagulation ausreichend groß sein müssen und mindestens sechs Monate dauern müssen. Wenn das Arzneimittel für eine „Dauertherapie vorgesehen</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>ist, sollen darüberhinaus gehende Sicherheitsdaten vorgelegt werden (European Medicines Agency (EMA) 1999). Aus der arzneimittelrechtlichen Zulassung ergibt sich, dass aus Sicht der Zulassungsbehörden die vorgelegten Daten aus der AMPLIFY- und der AMPLIFY-Ext Studie diese Voraussetzungen erfüllen. Der Abschnitt „Dosierung“ in der Fachinformation führt lediglich aus, dass eine Dosisreduktion zur Prophylaxe rezidivierender TVT und LE empfohlen wird (European Medicines Agency (EMA) 1999).</p> <p>Aus Sicht von BMS/Pfizer ist daher keine getrennte Fragestellung der Nutzenbewertung in Bezug auf die Therapiedauer erforderlich (zur Dosierung siehe auch die Beschreibung zur Studie AMPLIFY-EXT am Ende dieses Abschnittes).</p> <p>Im Übrigen stünde eine derartige Einteilung der Fragestellung im Widerspruch zum Beschluss des G-BA in der Indikation „Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013). Hier hat der G-BA in Anlehnung an die Formulierung der Anwendungsgebiete laut Kapitel 4.1 der Fachinformation keine Bewertung der (zunächst aus der beratenen Indikationsstellung ableitbaren) Gruppe der für eine Therapie mit VKA ungeeigneten Patienten vorgenommen.</p> <p><u>Zu den Vorgaben aus der zugrundeliegenden Beratung durch den G-BA</u></p> <p>Das Ergebnis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2013-B-129) wird vom IQWiG in der Nutzenbewertung auf Seite 4 wiedergegeben.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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 vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie besteht zur Initial-Behandlung einer TVT bzw. LE aus niedermolekularen Heparinen (NMH) und für die (parallel einzuleitende) Sekundärprophylaxe rezidivierender TVT bzw. LE aus einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist zu beachten, dass NMH für diese Indikationen zugelassen sein sollen und die Wirkstoffe in den für die jeweilige Indikation zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert eingesetzt werden sollen.“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014, Seite 4)</p> <p>Wie schon bei der Darstellung des Textes der Fachinformation kann auch aus der Beratung durch den G-BA keine Notwendigkeit abgeleitet werden, die Sekundärprophylaxe in zwei Phasen zu unterteilen. Auch im Beratungsprotokoll des G-BA findet sich die Begrifflichkeit einer „Langzeitprophylaxe“ nicht zumal die Dauer der Therapie nach sorgfältiger Nutzen Risiko Abwägung hinsichtlich des therapeutischen Nutzens und des Blutungsrisikos vorzunehmen ist.</p> <p>Eine Aufteilung der Indikation ist allenfalls auf Basis der Begriffe „Therapie“ und „Prophylaxe“ erkennbar – hier beschreibt der G-BA allerdings, dass diese Prophylaxe parallel einzuleiten sei und gibt damit weiterhin keinen Anlass der zeitlichen Aufteilung der Prophylaxe in zwei aufeinander folgende Phasen.</p> <p>Eine solche Aufteilung zwischen „Therapie“ und „Prophylaxe“ wird auch vom IQWiG in der Dossierbewertung nicht vorgenommen, obwohl durch eine Änderung der Dosierung ein Anlass gemäß der Logik des IQWiG denkbar wäre:</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Für die zur initialen Behandlung der TVT und LE in den ersten 7 Tagen vorgeschriebenen Dosierung von 10 mg bid Apixaban wurde aber keine eigenständige Fragestellung seitens des IQWiG eingeführt. Aus Sicht BMS/Pfizer besteht auch hier keine medizinische Notwendigkeit für eine getrennte Nutzenbewertung der initialen Behandlung auf Grund der Parallelität der Initial-Behandlung einer TVT bzw. LE mit NMH und der parallel einzuleitenden Sekundärprophylaxe rezidivierender TVT bzw. LE mit VKA. Da die Therapie und Prophylaxe aber vom G-BA separat in der Beratung adressiert wurden, hat BMS/Pfizer entsprechende Daten zur Vollständigkeit im Dossier präsentiert. Die von BMS/Pfizer für diesen Zeitraum erhobenen und im Dossier präsentierten Daten und Ergebnisse wurden vom IQWiG bei der Bewertung von Apixaban nicht kommentiert.</p> <p>Ein Abgleich der relevanten Passagen der Fachinformation zeigt darüber hinaus, dass auch schon aus der zur G-BA Beratung eingereichten Summary of Product Characteristics, die verringerte Dosierung (2,5 mg bid) für die prolongierte Sekundärprophylaxe bestimmend war:</p> <p>„The recommended dose of Eliquis for the prevention of recurrent DVT and PE is 2.5 mg taken orally twice daily. When prevention of recurrent DVT and PE is indicated, the 2.5 mg twice daily dose should be initiated following completion of at least 6 months of treatment with Eliquis 5 mg twice daily or with another anticoagulant, as indicated in Table 1 below (see also section 5.1)“, The duration of overall therapy should be individualized after careful assessment of the treatment benefit against the risk of bleeding (see section 4.4.)</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>In der letztendlichen, vorliegenden Fassung der Fachinformation ist durch die EMA lediglich das „at least“ gestrichen worden.</p> <p>„Die empfohlene orale Dosis von Eliquis zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE beträgt 2 x täglich 2,5 mg. Wenn eine Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE indiziert ist, sollte mit dieser Dosierung (2 x täglich 2,5 mg) erst nach Abschluss einer 6 monatigen Behandlung (mit entweder 2 x täglich Eliquis 5 mg, oder einem anderen Antikoagulanzen) begonnen werden (siehe Tabelle 1 und Abschnitt 5.1).“ (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a, 2014b)</p> <p>Die vom G-BA benannte ZVT ist daher nach Meinung von BMS/Pfizer auch für die geänderte Version der Fachinformation gültig und sollte entsprechend angewendet werden.</p> <p><u>Zur Beschreibung des Begriffes „Prophylaxe“ in der relevanten Leitlinie</u></p> <p>Dies wird auch durch den Therapiealgorithmus, wie er in der AWMF Leitlinie 2010 zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie beschrieben wurde, gestützt (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010). Auch in der Leitlinie wird keine Trennung in Prophylaxe und Langzeitprophylaxe vorgenommen. In der Leitlinie wird im Rahmen der VKA Behandlung konsistent der Begriff „Sekundärprophylaxe“ verwendet. Damit ist jedoch keine zeitliche Einschränkung</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>auf 6 Monate verbunden, wie aus dem zweiten und dritten Abschnitt der Seite 8 hervorgeht.</p> <p>„Bezüglich der Behandlungsdauer werden vor allem Gesichtspunkte der Genese der TVT (idiopathisch oder sekundär) und die Anzahl der abgelaufenen Thrombosen (Erstereignis oder Rezidiv), ggf. aber auch die Persistenz von Risikofaktoren (z.B. Malignom oder schwere Thrombophilie) und die Patientenpräferenz berücksichtigt.“ (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010)</p> <p>„Abweichend von früheren Empfehlungen sollte aufgrund der neueren Datenlage zum VTE-Rezidivrisiko nach zweiter sekundärer, risikofaktorassoziierter Venenthrombose nicht mehr regelhaft die Indikation zur prolongierten Fortführung der Sekundärprophylaxe über 3 bis 6 Monate hinaus gestellt, sondern diese kritisch bezüglich ihres Nutzen-Risiko-Verhältnisses hinterfragt werden. Andererseits sollte für Patienten mit idiopathischer Venenthrombose bereits nach Erstereignis eine prolongierte Fortführung der Antikoagulation unter Berücksichtigung der oben genannten Faktoren und des Blutungsrisikos ernsthaft erwogen werden. Bei idiopathischer Rezidivthrombose ist die Indikation zur prolongierten Antikoagulation in der Regel gegeben.“ (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010)</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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 beiden Absätzen kann geschlussfolgert werden, dass die Dauer der Behandlung im wesentlichen an patientenindividuellen Faktoren liegt, sollten Gründe für eine Fortführung der Sekundärprophylaxe über die Mindestdauer von 3 bis 6 Monate hinweg vorliegen, so ist dies als Prolongation der bereits am ersten Tag eingeleiteten oralen Sekundärprophylaxe zu verstehen. Insofern stellt der von BMS/Pfizer im Dossier verwendete Begriff prolongierte Sekundärprophylaxe in geeigneter Weise dar, dass es sich bei diesem Behandlungsabschnitt um eine reine Fortführung der bereits begonnenen Sekundärprophylaxe handelt, deren Notwendigkeit auch schon zu Beginn der Behandlung bereits indiziert sein kann. Daher sollte eine in den ersten sechs Monaten nachgewiesene Überlegenheit von Apixaban gegenüber VKA im Bezug auf die Vermeidung von therapeutisch relevanten und auch patientenrelevanten Blutungsereignissen und eine nachgewiesene Nichtunterlegenheit in der Vermeidung von Rezidiven auch als über die sechs Monate hinaus etabliert gelten.</p> <p><u>Zum Verlauf des Zulassungsverfahrens von Apixaban in der zugrunde liegenden Indikation</u></p> <p>Diese Sichtweise wird weiterhin durch die Historie der Zulassung unterstützt. Die für die Zulassungserteilung und den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban ausschlaggebende Studie ist die AMPLIFY Studie, die von BMS/Pfizer im vorliegenden Dossier zentral dargestellt wurde.</p> <p>Die ebenfalls dargestellte, aber von BMS/Pfizer nicht in die Bewertung eingeschlossene Studie AMPLIFY-Ext, betrachtet die Wirksamkeit und Sicherheit</p>	<p>Für die Therapiesituation „Prophylaxe von rezidivierenden TVT bzw. LE bei Erwachsenen (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)“ hat der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vorgelegt, die einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Vitamin-K – Antagonisten) zulassen.</p> <p>Die Therapiesituation der „prolongierten Sekundärprophylaxe“ stellt einen Teil des Anwendungsgebietes von Apixaban „[...] zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen“ dar. Diese Therapiesituation kann somit von der Zulassung als umfasst angesehen werden.</p> <p>Anhand der Fachinformation von Apixaban lässt sich die prolongierte Sekundärprophylaxe nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung von der Therapiephase bis zu 6</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>von Apixaban bei Patienten die eine Behandlung einer TVT oder LE (initiale Behandlung und parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe) entweder unter Apixaban oder VKA bereits abgeschlossen haben. Der Grund für die Beendigung einer Sekundärprophylaxe unter VKA ist ein neutrales oder negatives Nutzen-Risikoverhältnis für die Fortführung der Behandlung. Daher wurde diese Studie auch mit einem Placebo anstelle einer aktiven Kontrolle durchgeführt. Die Fragestellung und die eingeschlossenen Patienten der AMPLIFY-Ext unterscheiden sich aus diesem Grund derart, dass eine VKA-Therapie als ZVT an dieser Stelle als nicht angemessen betrachtet wird. Deshalb wird die Studie nicht zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT herangezogen.</p> <p>Da die Studie aber einen Vergleich von zwei Apixaban Dosierungen enthält, wurde sie von der EMA bei der finalen Umsetzung der Zulassung berücksichtigt. Dabei muss festgehalten werden, dass die 2,5 mg bid Dosierung in diesen Patienten der 5 mg bid Dosierung hinsichtlich der Effektivität in der Vermeidung von Rezidiven, die immer noch mit einer Häufigkeit von 8,81 % bei diesen Patienten auftreten, ähnlich war.</p>	<p>Monaten aufgrund der Anpassung der Dosierung, von Apixaban von zuvor 2 x täglich 5 mg auf 2 x täglich 2,5 mg nach 6 Monaten Behandlung, abgrenzen.</p> <p>Die Dosisreduktion auf 2 x täglich 2,5 mg wurde von der Zulassungsbehörde aufgrund eines vergleichbaren Wirkungsprofils jedoch vorhandener Sicherheitsbedenken gegenüber der Fortführung der Dosierung von 2 x täglich 5 mg festgesetzt. Entsprechend der Ausführungen im E-PAR, sollte eine Gabe von 2 x täglich 5 mg Apixaban nicht über eine Behandlungsdauer von 6 Monaten hinausgehen. Laut Fachinformation von Apixaban sollte deshalb die Gesamt-Therapiedauer nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens der Behandlung gegen das Blutungsrisiko individualisiert werden.</p> <p>Für eine prolongierte Sekundärprophylaxe (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung) liegen Daten für Apixaban aus einer Placebo – kontrollierten Studie (AMPLIFY-Ext-Studie, CV185057) vor. Da aber davon ausgegangen wird, dass für die Patienten, die ein erhöhtes Risiko für rezidivierende TVT und LE aufweisen, eine weiterführende medikamentöse Prophylaxe erforderlich ist, wurden für diese Therapiesituation Vitamin-K-Antagonisten als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Folglich sind die Ergebnisse der AMPLIFY-Ext-Studie für</p>

Tabelle 5: Darstellung der ausgewählter Endpunkte der AMPLIFY-Ext Studie

Endpunkt	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo ¹
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ²
Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität ^{3, 4}	840	19 (2,26)	813	14 (1,72)	829	77 (9,29)	0,24 [0,15; 0,40] p<0,0001
							0,19 [0,11; 0,33] p<0,0001
Schwere Blutung ⁵	840	2 (0,24)	811	1 (0,12)	826	4 (0,48)	0,49 [0,09; 2,64] p=0,3925
							0,25 [0,03; 2,24] p=0,1775
Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung ⁵	840	27 (3,21)	811	35 (4,32)	826	22 (2,66)	1,20 [0,69; 2,10] p=0,5148
							1,62 [0,96; 2,73] p=0,0706

¹Dargestellt sind Apixaban 2,5 mg vs. Placebo (obere Werte) und Apixaban 5 mg vs. Placebo (untere Werte).
²Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den Test auf Überlegenheit von Apixaban (2,5 mg bzw. 5 mg) gegenüber Placebo.
³Ohne Imputation fehlender Werte.
⁴Datensatz der primären Wirksamkeit.
⁵Sicherheitsanalysen-Datensatz.
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis;
KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.

Quelle: Pfizer 2013

die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Vitamin-K-Antagonisten - nicht relevant.

Da die AMPLIFY-Studie nur die Therapie mit Apixaban bis zu einer Dauer von 6 Monaten in einer Dosierung von 2 x täglich 5 mg untersuchte, lassen sich aus der Studie keine Aussagen für die Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban über eine weiterführende Prophylaxe über 6 Monate hinaus in der Dosierung 2 x täglich 2,5 mg ableiten.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Effektgrößen und dazugehörige Konfidenzintervalle des primären Wirksamkeitsendpunkts untermauern die vergleichbare Wirksamkeit in dieser speziellen Patientenpopulation. Hinsichtlich des Auftretens von schweren oder klinisch relevanten nicht-schweren Blutungen, welche einen wesentlichen Faktor, für eine nicht angezeigte Prolongation einer Sekundärprophylaxe mit VKA sind, waren beide Dosierungen statistisch nicht von Placebo zu unterscheiden. Dennoch lässt die 2,5 mg bid Dosierung eine bessere Verträglichkeit bezüglich schwerer und klinisch relevanter nicht schwerer Blutungsereignisse (NNH 182) gegenüber der 5 mg bid Dosierung (NNH 61) vermuten. Diese Kombination aus nachgewiesener Wirksamkeit in der Vermeidung von Rezidiven und einer numerisch ähnlichen Provokation von Blutungen wie unter Placebo hat die EMA bewogen, die 2,5 mg bid Apixaban Dosierung zum Standard für die Prolongation der Sekundärprophylaxe festzulegen.</p> <p>Für die Bewertung der zeitlich zu individualisierenden Sekundärprophylaxe hat dies jedoch keinen Einfluss, da die Vorteile von Apixaban gegenüber VKA bereits in der AMPLIFY Studie nachgewiesen wurden.</p> <p><u>Zum Vergleich mit anderen Nutzenbewertungen bei chronischen Erkrankungen und erforderlicher Dauertherapie</u></p> <p>Die zeitliche Unterteilung der Prophylaxe in der hier betrachteten Indikation in zwei Phasen steht im Widerspruch zu weiteren ähnlich gelagerten Verfahren in der frühen Nutzenbewertung.</p> <p>Bei chronischen Erkrankungen werden Nachweise immer über eine Zeitspanne erbracht, die als lang genug erachtet wird, um eine geeignete Einschätzung der Langzeiteffektivität und -sicherheit zu erlangen. Dies kann in</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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 Regel nicht die gesamte Dauer einer chronischen Erkrankung umfassen, da solche Daten zum Zeitpunkt einer Zulassung nicht vorliegen können. Als Beispiel für abgeschlossene frühe Nutzenbewertungsverfahren chronischer Erkrankungen mit Indikation für eine Dauertherapie seien hier die Beschlüsse im Bereich Diabetes mellitus genannt, aber auch der von Apixaban in der Indikation „Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern“.</p> <p><u>Konsequenz für den klinischen Alltag</u></p> <p>Mit der AMPLIFY Studie liegen für Apixaban Daten zur Initial-Behandlung einer TVT bzw. LE und für die (parallel einzuleitende) Sekundärprophylaxe rezidivierender TVT bzw. LE vor. Damit ist der Zusatznutzen als für eine zum Nachweis generell als geeignet anzusehende Zeitspanne etabliert anzusehen. Eine Anerkennung eines Zusatznutzens nur für die ersten 6 Monate einer zeitlich zu individualisierenden, fortlaufenden Behandlung hat Konsequenzen für die klinische Versorgung und kann zu Änderungen der Behandlungspfade für eine Prolongation der Sekundärprophylaxe nach einer 6-monatigen Behandlung führen.</p> <p>Gemäß der Zulassung und den Leitlinien für Patienten, die nach einer TVT oder LE eine initiale Antikoagulation mit Apixaban bekommen, gestalten sich die Behandlungspfade wie folgt:</p>	

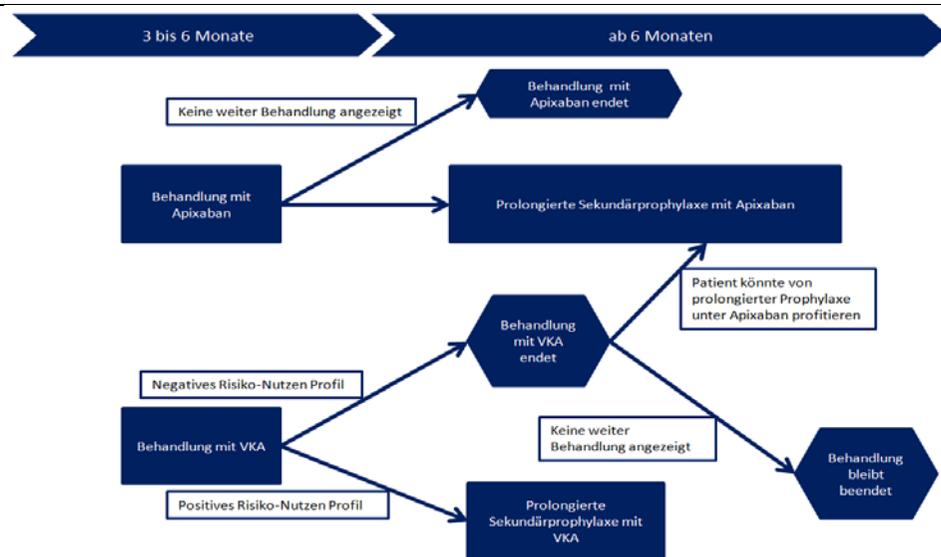


Abbildung 3: Darstellung der Behandlungspfade die sich aus AMPLIFY und AMPLIFY-Ext ergeben

Bei einer Anerkennung eines Zusatznutzens nur für die ersten 6 Monate einer zeitlich zu individualisierenden, fortlaufenden Behandlung stellt sich vor allem für Patienten, deren TVT oder LE initial mit Apixaban behandelt wurde, die Frage, wie nach dem Abschluss der 6-monatigen Behandlung der weitere Therapiefad aussieht. Eine Konsequenz könnte (auf der Basis von Erwägungen zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung) das Absetzen einer bis zu diesem Zeitpunkt durchgeführten Antikoagulation mit Apixaban sein, an welches sich eine Umstellung der Patienten auf VKA anschließt. Letzteres bedeutet, gut eingestellte Patienten auf einen Wirkstoff umzustellen, der in der initialen Behandlungsphase bei gleicher Wirksamkeit zu deutlich mehr Blutungen führen kann (Pfizer 2013). Eine solche Umstellung entspräche nicht einer üblichen Vorgehensweise im klinischen Alltag. Vielmehr gibt es für eine solche Umstellung nach evidenzbasierten Kriterien keine belastbare Grundlage und stellt für die Patienten ein Risiko dar.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
-----------------	--	---

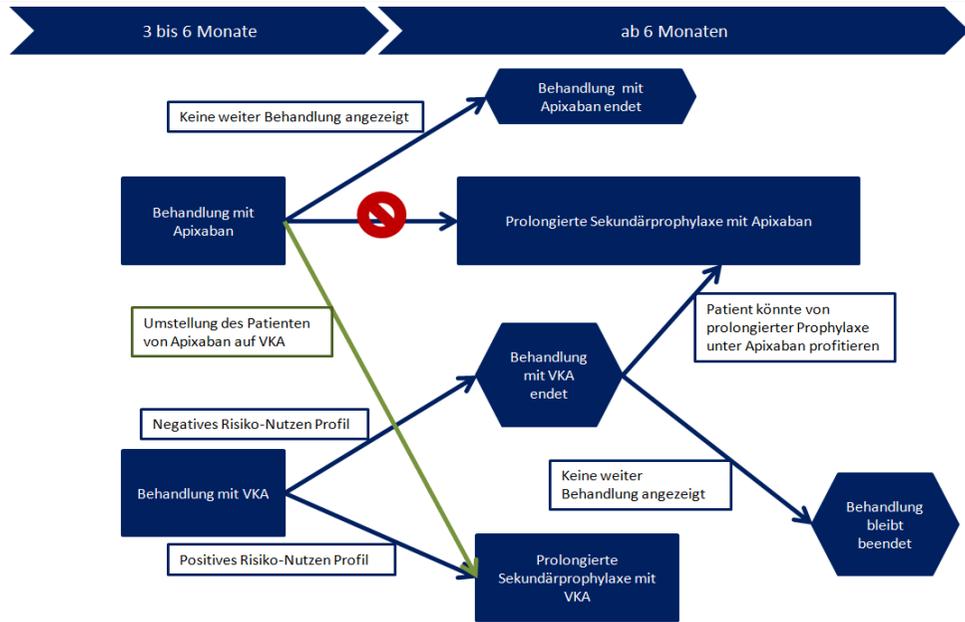


Abbildung 4: Veränderte Behandlungspfade bei einer Anerkennung eines Zusatznutzens nur für die ersten 6 Monate einer zeitlich zu individualisierenden, fortlaufenden Behandlung

Zusammenfassung

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Zusammenfassend sehen BMS/Pfizer keinen Anlass für eine Unterteilung der Sekundärprophylaxe in einen initialen Zeitraum und eine davon getrennte „Langzeitprophylaxe“ sowie eine damit verbundene zweite Fragestellung für die Nutzenbewertung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die vom IQWiG vorgeschlagene zweite Fragestellung lässt sich nicht aus der Beschreibung der Anwendungsgebiete der Fachinformation ableiten. • Aus dem Protokoll zur Beratung durch den G-BA zur vorliegenden Nutzenbewertung ist kein Hinweis auf diese zweite Fragestellung zu entnehmen. • Die nach 6 Monaten empfohlene Reduzierung der Dosierung in der Prophylaxe rechtfertigt nach Ansicht von BMS/Pfizer nicht die Einschränkung des Zusatznutzens auf einen Zeitraum von 6 Monaten. • Der Zusatznutzen in der AMPLIFY Studie ist über einen präspezifizierten Zeitraum nachgewiesen. Somit stünde eine Anerkennung eines Zusatznutzens nur für die ersten 6 Monate einer zeitlich zu individualisierenden, fortlaufenden Behandlung nicht im Einklang mit bisherigen Bewertungsverfahren zu Therapien chronischer Erkrankungen. <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Fragestellung 2 der IQWiG Dossierbewertung ist zu streichen. Der Nachweis des Zusatznutzens von Apixaban gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT wurde für einen hinreichend langen Zeitraum erbracht und ist als aussagekräftig für den gesamten Zeitraum der Sekundärprophylaxe anzusehen.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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 58 Zeile 1-35	<p>Anmerkung:</p> <p>Prävalenz und Inzidenz der zugrundeliegenden Indikation</p> <p>IQWiG Dossierbewertung:</p> <p>In der Dossierbewertung beschreibt das IQWiG die unzureichende Datenlage zur Inzidenz und Prävalenz der TVT und LE in Deutschland. In seiner Berechnung der Anzahl der Patienten teilt das IQWiG das Anwendungsgebiet in zwei Phasen auf. Für die Phase der „Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen“ zieht das IQWiG die literaturgestützte Schätzung zur Inzidenz (69.734 -139.469) heran, für die Phase der „Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)“ wird jedoch die Obergrenze einer Schätzung zur Prävalenz von 451.594 – 480.881 aus einer Auswertung von Versorgungsdaten herangezogen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014).</p> <p>Position von BMS/Pfizer:</p> <p>BMS/Pfizer teilen die Ansicht, dass die Datenlage in der zugrundeliegenden Indikation unzureichend und daher schwierig abschätzbar ist.</p> <p>Aus Sicht von BMS/Pfizer ist Darstellung und Interpretation der im Dossier vorgelegten Daten durch das IQWiG jedoch nicht sachgerecht. Die vom IQWiG vorgeschlagene Vorgehensweise führt zu einer Unterschätzung der GKV-Zielpopulation für die Inzidenz (im Sinne der „Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen“) sowie</p>	<p>Der G-BA legt die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>zu einer massiven Überschätzung der GKV-Zielpopulation für die für die prolongierte Sekundärprophylaxe durch nicht differenziertes Heranziehen der Jahresprävalenz (2013) auf Basis der im Dossier vorgelegten Datenbankstudie. (im Sinne der prolongierten Sekundärprophylaxe).</p> <p>BMS/Pfizer haben aufgrund der unzureichenden Datenlage bereits vor Veröffentlichung der Dossierbewertung beschlossen, eine weitere, umfangreichere Datenbankanalyse zur Epidemiologie durchzuführen. Die neue Datenbankstudie beinhaltete dabei nicht nur die Analyse von ambulanten Daten sondern auch die Auswertung von stationären Daten sowie Arzneimittelverordnungen. Sie führte zu den Ergebnissen einer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jahres-Inzidenz von TVT und LE in Höhe von 113.898 Patienten (95 %-KI: 110.991 – 116.863) • Jahres-Prävalenz von TVT und LE in Höhe von 240.899 (95 %-KI: 236.714 – 245.129) <p>für den Bereich der GKV im Jahr 2013 (Pfizer 2014b).</p> <p>Ein Schätzer für die jährliche Zielpopulation der „Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Sekundärprophylaxe bei Erwachsenen“ entspricht der Jahres-Inzidenz. Als obere Grenze eines Schätzers für eine prolongierte Sekundärprophylaxe sind Neuerkrankungen pro Jahr (Inzidenz) von der Jahres-Prävalenz abzuziehen, d.h. 127.001 (95%-KI: 125.914 – 128.088) Patienten.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Begründung:</p> <p>Im Dossier wurden sowohl literaturgestützte Angaben als auch Ergebnisse aus einer Auswertung von Versorgungsdaten zur Inzidenz und Prävalenz dargestellt. Diese Angaben sind – wie auch im Dossier beschrieben – mit Unsicherheiten und Limitationen behaftet. Dazu gehören die erheblichen Abweichungen zwischen den jeweiligen Quellen und die Limitationen in den Versorgungsdaten (nur ambulante Fälle, Unsicherheiten in Bezug auf heranzuziehende ICD-10-Codes, fehlende Angaben zur medikamentösen Behandlung der Fälle).</p> <p>In der im Dossier vorgelegten Datenbankstudie handelte es sich um eine Analyse von ausschließlich ambulanten Daten ohne Information über die medikamentöse Therapie. Erfahrungsgemäß sind ICD-Kodierungen im ambulanten Bereich nicht immer sehr detailliert vorhanden, so dass die Berücksichtigung auch von unspezifischen ICD-10 Codes für „Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis“ (I80.1 – I80.3) notwendig war, um eine angemessene Schätzung für Prävalenz und Inzidenz zu erhalten. Da oberflächliche Thrombosen teilweise unspezifisch kodiert werden, ist davon auszugehen, dass die im Dossier vorgelegte Datenbankstudie diese weniger schwerwiegende Form der Thrombosen nicht komplett ausschließen kann, da keine Informationen über mögliche Verschreibungen vorhanden waren. Auch eine anteilige Berücksichtigung von Patienten mit unspezifischer Kodierung (Berücksichtigung des Verhältnisses der Kodierungen tiefer zu oberflächlicher Thrombosen in der ambulanten Datenbank) adressiert diese Unsicherheit nicht ausreichend.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Da BMS/Pfizer die Unsicherheiten und Limitationen der im Dossier vorgelegten Angaben bewusst war, wurde unmittelbar nach Einreichung des Dossiers eine weitere Datenbankstudie begonnen, die die Unsicherheiten bezüglich der Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung reduzieren sollte. Diese Studie wurde auf Basis einer für Deutschland repräsentativen Stichprobe von Abrechnungsdaten der Deutschen Betriebskrankenkassen (Elsevier HRI Datenbank) durchgeführt, in denen einerseits sowohl ambulante als auch stationäre Fälle eingeschlossen wurden und andererseits eine zeitliche Verknüpfung von Diagnose- und Verschreibungsdaten möglich war. In die Datenbankauswertung wurden Patienten eingeschlossen, die die folgenden Kriterien erfüllen (Pfizer 2014b):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter \geq 18 Jahre im Indexjahr 2. Mindestens eine gesicherte ambulante oder eine stationäre Haupt- oder Nebendiagnose TVT Diagnose im Jahr 2012 und/oder 2013 mit einem der folgenden ICD-10-Codes: <ul style="list-style-type: none"> – I80.1 (Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis der V. femoralis) – I80.2 (Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis sonstiger tiefer Gefäße der unteren Extremitäten) – I80.3 (Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis der unteren Extremitäten, nicht näher bezeichnet) – I.26 (Lungenembolie) 3. Bestehende Mitgliedschaft in der jeweiligen Krankenkasse in den vier Quartalen vor der ersten Diagnose und der ersten Verschreibung, definiert als Baseline-Periode 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. Bestehende Mitgliedschaft in der jeweiligen Krankenkasse in den zwei Quartalen nach der ersten Diagnose und der ersten Verschreibung, definiert als Follow-up-Periode</p> <p>5. Mindestens eine Verschreibung der folgenden Wirkstoffe in dem Quartal, in dem die Diagnose gestellt wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Apixaban (ATC-Code: B01AF02 (ab 2013), B01AX08 (2012)) – Rivaroxaban (ATC-Code: B01AF01 (ab 2013), B01AX06 (2012)) – Dabigatran (ATC-Code: B01AE07) – Phenprocoumon (ATC-Code: B01AA04) – Warfarin (ATC-Code: B01AA03) <p>Die Variablen Prävalenz und Inzidenz sind wie folgt definiert (Pfizer 2014b):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Prävalenz: Zur Ermittlung der jährlichen Prävalenz für die Jahre 2012 und 2013 wurde die Zahl der Patienten mit einer der in den Einschlusskriterien genannten ICD-10-Diagnosen (I80.1, I80.2, I80.3, I.26) im betreffenden Jahr in der Datenbank ermittelt. Die Zahl der Patienten mit mindestens einer gesicherten TVT- oder LE-Diagnose und einer Verschreibung einer der genannten Arzneimittel (Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran, Phenprocoumon, Warfarin) im selben Quartal der ambulanten Index-Diagnose oder innerhalb von 14 Tagen nach der Krankenhausentlassung wird als Zähler berücksichtigt. Der Nenner wird definiert als alle Patienten mit einem Alter ≥ 18, die im jeweiligen Jahr durchgehend in der betreffenden Krankenkasse Mitglied waren. Für 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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 Jahre 2012 und 2013 wird die Prävalenz für VTE insgesamt sowie auch für TVT und LE bestimmt. Patienten, für die sowohl eine TVT als auch eine LE-Diagnose codiert wurde, werden in beiden Kategorien berücksichtigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Inzidenz: Zur Schätzung der Inzidenz wurde der Anteil der Patienten mit einer neuen VTE-Diagnose (I80.1, I80.2, I80.3, I.26) für die Jahre 2012 und 2013 bestimmt. Die Zahl der Patienten mit mindestens einer gesicherten TVT- oder LE-Diagnose und einer Verschreibung einer der genannten Arzneimittel (Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran, Phenprocoumon, Warfarin) im selben Quartal der ambulanten Index-Diagnose oder innerhalb von 14 Tagen nach der Krankenhausentlassung und ohne VTE-Diagnose in den vier Quartalen vor der ersten Diagnose wird als Zähler berücksichtigt. Der Nenner wird definiert als alle Patienten mit einem Alter ≥ 18, die im jeweiligen Jahr durchgehend in der betreffenden Krankenkasse Mitglied waren. Für die Jahre 2012 und 2013 wird die Inzidenz für VTE insgesamt sowie auch für TVT und LE bestimmt. Patienten, für die sowohl eine TVT als auch eine LE-Diagnose codiert wurde, werden in beiden Kategorien berücksichtigt. <p>In Tabelle 6 werden die Hochrechnungen für Deutschland zur Prävalenz und Inzidenz von VTE auf Basis der neuen Studie (Pfizer 2014b) dargestellt:</p>	

Tabelle 6: Prävalenz und Inzidenz von TVT und LE entsprechend einer nicht-interventionellen Datenbankstudie der Patientendaten von 2012 und 2013

	Erkrankung	Schätzer 95 %-Konfidenzintervall	Anteil GKV-Versicherte (87 %)
Prävalenz 2012	TVT	163.769 160.146 – 167.452	142.479 139.327 – 145.683
	LE	109.148 106.196 – 112.167	94.959 92.391 – 97.585
	VTE	236.771 232.417 – 241.192	205.991 202.20 – 209.837
Prävalenz 2013	TVT	192.897 188.885 – 196.969	167.820 164.330 – 171.363
	LE	128.287 125.020 – 131.621	111.610 108.767 – 114.510
	VTE	276.895 272.085 – 281.758	240.899 236.714 – 245.129
Inzidenz 2012	TVT	89.398 86.708 – 92.148	77.776 75.436 – 80.169
	LE	47.657 45.699 – 49.677	41.462 39.758 – 43.219
	VTE	112.227 109.208 – 115.306	97.637 95.011 – 100.316
Inzidenz 2013	TVT	104.593 101.607 – 107.645	90.996 75.436 – 80.169
	LE	55.533 53.360 – 57.767	48.314 46.423 – 50.257
	VTE	130.917 127.576 – 134.325	113.898 110.991 – 116.863

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LE: Lungenembolie; TVT: Tiefe Venenthrombose;
VTE: Venöse Thromboembolien

Quelle: Pfizer 2014b

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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 Schätzung der jährlichen Inzidenz von VTE im Jahr 2013 liegt mit 113.898 [110.991 – 116.863] im Bereich der literaturbasierten Schätzung im Dossier. Die geschätzte Prävalenz der VTE im Jahr 2013 liegt mit 240.899 [236.714 – 245.129] zwischen der literaturbasierten und der datenbankbasierten Schätzung im Dossier.</p> <p>Es kann sowohl aus der im Dossier vorgelegten als auch aus der in der Stellungnahme angehängten retrospektiven Datenbankstudie grundsätzlich nicht davon ausgegangen werden, dass für jeden inzidenten Patienten eine Fortführung der medikamentösen Behandlung über sechs Monate hinaus angezeigt ist, bzw. welcher Anteil der prävalenten Patienten tatsächlich eine prolongierte Sekundärprophylaxe durchläuft. Diese Fragestellungen wurden in den Datenbankstudien nicht adressiert, da eine Unterteilung in die vom IQWiG zugrunde liegenden zwei Fragestellungen von BMS/Pfizer nicht vorhergesehen werden konnte.</p> <p>BMS/Pfizer nehmen dies nun zum Anlass, eine Abschätzung der Prävalenz der Patienten mit einer prolongierten Sekundärprophylaxe vorzunehmen. Hierfür wird eine neue Datenbankstudie vorgelegt. Für eine methodisch korrekte Abschätzung sind dabei die Neuerkrankungen (Inzidenz) von der (Gesamt-)Prävalenz zu subtrahieren. Da die Prävalenz auch Rezidive (also weitere Neuerkrankungen) umfasst, die innerhalb von 12 Monaten auftreten, kann davon ausgegangen werden, dass die Anzahl der Patienten mit einer prolongierten Sekundärprophylaxe weiterhin leicht überschätzt wird. Inzidente Fälle, die bereits 2013 in eine prolongierte Sekundärprophylaxe übergehen</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>(diese müsste man zur Annäherung der prolongierten Sekundärprophylaxe hinzuzählen), müssen nicht betrachtet werden. Es ist davon auszugehen, dass dieser Anteil an Patienten in etwa der Patientengruppe entspricht, die sich noch in der initialen Behandlungsphase einer Neuerkrankung des vorherigen Jahres (2012) befindet und anschließend keine prolongierte Sekundärprophylaxe erhält (diese müsste man zur Annäherung der prolongierten Sekundärprophylaxe abziehen).</p> <p>Da der hier vorgelegten Studie Daten einer für Deutschland repräsentativen Stichprobe gesetzlich Krankenversicherter einschließlich der jeweiligen Verschreibungen zugrundeliegen, wird diese Schätzung als deutlich exakter als die bislang vorgelegten Daten angesehen. Diese sind daher für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p><u>Zusammenfassung und Schlussfolgerung</u></p> <p>Zusammenfassend sind aus Sicht von BMS/Pfizer die folgenden Werte zur Prävalenz und Inzidenz sowie für die GKV-Zielpopulation in der Nutzenbewertung heranzuziehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jahres-Inzidenz (2013) von VTE in der GKV: 113.898 (95 %-KI: 110.991 – 116.863) • Jahres-Prävalenz (2013) von VTE in der GKV: 240.899 (95 %-KI: 236.714 – 245.129) 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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"> Die GKV-Zielpopulation für die „Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Sekundärprophylaxe bei Erwachsenen“ entspricht der Inzidenz: 113.898 (95 %-KI: 110.991 – 116.863) Die GKV-Zielpopulation für die prolongierte Sekundärprophylaxe kann als Prävalenz abzüglich der Inzidenz angenähert werden: 127.001 (95 %-KI: 125.914 – 128.088) <p>Vorgeschlagene Änderung: Für Prävalenz und Inzidenz der zugrunde liegenden Indikation sind o.g. Werte anzunehmen. Bei der Quantifizierung der Patienten, die sich in der prolongierten Sekundärprophylaxe befinden, ist die Inzidenz von der Gesamtprävalenz zu subtrahieren.</p>			
Seite 36, Zeile 4 ff	<p>Anmerkung: Ableitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen IQWiG Dossierbewertung: In seiner Dossierbewertung führt das IQWiG die positiven und die negativen Effekte für die „Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen“ auf (S.22):</p> <p>Tabelle 7: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin</p> <table border="1" data-bbox="264 1356 1258 1388"> <tr> <td>Positive Effekte</td> <td>Negative Effekte</td> </tr> </table>	Positive Effekte	Negative Effekte	<p>Zum Nachweis des Zusatznutzens in der Initial-Behandlung einer TVT bzw. LE und parallel einzuleitenden Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der AMPLIFY-Studie (CV185056) heran. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische (358 Zentren) Phase III-Studie in die 2691 Patienten in den Apixaban-Arm und 2704 Patienten in den Vergleichs-Arm randomisiert wurden. In der AMPLIFY-Studie wurde Apixaban gemäß der deutschen Zulassung (7 Tage 2 x tgl. 10 mg, anschließend 2 x tgl. 5</p>
Positive Effekte	Negative Effekte			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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"> <tr> <td data-bbox="264 531 792 695"> schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> symptomatische nicht tödliche TVT BMI >28 kg/m²: Anhaltspunkt für Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich </td> <td data-bbox="792 531 1258 695"> schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> symptomatische nicht tödliche LE BMI ≤ 28 kg/m²: Hinweis auf einen geringeren Nutzen – Ausmaß beträchtlich </td> </tr> <tr> <td data-bbox="264 695 792 890"> schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> größere Blutungen Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß beträchtlich </td> <td data-bbox="792 695 1258 890"> schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> SUE (ausschließlich einzeln vom pU ausgewerteter Endpunkte) Indexereignis nur TVT: Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß gering </td> </tr> <tr> <td data-bbox="264 890 792 1031"> nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> klinisch relevante nicht größere Blutungen Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß beträchtlich </td> <td data-bbox="792 890 1258 1031"></td> </tr> </table> <p>BMI: Body-Mass-Index; LE: Lungenembolie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVT: tiefe Venenthrombose</p> <p>Quelle: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014</p> <p>In seiner Gesamtschau berücksichtigt das IQWiG Effektmodifikationen durch BMI I und Indexereignis und führt eine Abwägung der positiven und negativen Effekte getrennt für Patienten mit einem BMI ≤ 28 kg/m² und BMI > 28 kg/m² durch.</p> <p>Dabei kommt das IQWiG zum Schluss, dass für Patienten mit einem niedrigeren BMI ein Zusatznutzen gegenüber der ZVT als nicht belegt gelte. Bei</p>	schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> symptomatische nicht tödliche TVT BMI >28 kg/m ² : Anhaltspunkt für Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich	schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> symptomatische nicht tödliche LE BMI ≤ 28 kg/m ² : Hinweis auf einen geringeren Nutzen – Ausmaß beträchtlich	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> größere Blutungen Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß beträchtlich	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> SUE (ausschließlich einzeln vom pU ausgewerteter Endpunkte) Indexereignis nur TVT: Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß gering	nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> klinisch relevante nicht größere Blutungen Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß beträchtlich		<p>mg bis zu 6 Monate) und im Vergleichsarm Enoxaparin (1 mg/kg jede 12 h bis INR ≥ 2) über einen Zeitraum von ≥ 5 Tage und anschließend Warfarin (Dosierung auf INR-Zielbereich 2,0 bis 3,0) über 6 Monate verabreicht. Die Nachbeobachtungsdauer betrug 30 Tage. In die Studie wurden Patienten mit akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter symptomatischer LE eingeschlossen, die mit einem unprovokiertem oder provoziertem Indexereignis bekannte oder erworbene Risikofaktoren für ein Rezidiv aufwiesen (z. B. andauernde Immobilität). Patienten, die aufgrund transienter Risikofaktoren ein geringeres Rezidivrisiko aufwiesen und dementsprechend eine Behandlungsdauer von weniger als 6 Monaten bedurft hätten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Apixaban „zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.“ umfasst sowohl eine Behandlungsphase als auch eine Prophylaxe – Phase. Gemäß Fachinformation ist die Anwendung von Apixaban, sofern eine Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE indiziert ist, nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit 2 x täglich Eliquis 5 mg oder einem anderen Antikoagulant,</p>
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> symptomatische nicht tödliche TVT BMI >28 kg/m ² : Anhaltspunkt für Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich	schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> symptomatische nicht tödliche LE BMI ≤ 28 kg/m ² : Hinweis auf einen geringeren Nutzen – Ausmaß beträchtlich							
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> größere Blutungen Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß beträchtlich	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> SUE (ausschließlich einzeln vom pU ausgewerteter Endpunkte) Indexereignis nur TVT: Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß gering							
nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> klinisch relevante nicht größere Blutungen Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß beträchtlich								

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Patienten mit einem höheren BMI findet das IQWiG dagegen einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen (S.22/23).</p> <p>„Patienten mit einem BMI ≤ 28 kg/m²“</p> <p>Bei Patienten mit einem BMI ≤ 28 kg/m² gibt es für den Endpunkt symptomatische nicht tödliche LE einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Apixaban mit dem Ausmaß beträchtlich. Das Therapieziel von Apixaban im neuen Anwendungsgebiet ist die Behandlung von TVT und LE sowie die Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen [3,4]. Daher führt der geringere Schaden von Apixaban, der bei den Blutungsendpunkten beobachtet wird, in der Gesamtbeurteilung nicht zu einem Zusatznutzen von Apixaban.</p> <p>Insgesamt ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit einem BMI ≤ 28 kg/m².</p> <p>Patienten mit einem BMI > 28 kg/m²</p> <p>Für Patienten mit einem BMI > 28 kg/m² zeigen sich in der Gesamtschau positive Effekte sowohl im Nutzenbereich (symptomatische nicht tödliche TVT: Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen), als auch im Bereich der Nebenwirkungen (größere Blutungen: Hinweis auf einen geringeren Schaden [Ausmaß beträchtlich]; klinisch relevante nicht größere Blutungen: Beleg für einen geringeren Schaden</p>	<p>mit einer Dosierung von 2 x täglich 2,5 mg fortzusetzen oder zu initiieren.</p> <p>Anhand der Fachinformation von Apixaban lässt sich die prolongierte Sekundärprophylaxe nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit Apixaban von der Therapiephase bis zu 6 Monaten dahingehend unterscheiden, dass die Dosierung nach 6 Monaten Behandlung anzupassen ist (von zuvor 2 x täglich 5 mg auf 2 x täglich 2,5 mg). Da die AMPLIFY-Studie nur die Therapie mit Apixaban bis zu einer Dauer von 6 Monaten in einer Dosierung von 2 x täglich 5 mg untersuchte, lassen sich aus der Studie keine Aussagen für die Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban über eine weiterführende Prophylaxe über 6 Monate hinaus in der Dosierung 2 x täglich 2,5 mg ableiten. Deshalb wird unter b) die Therapiesituation der prolongierten Sekundärprophylaxe separat bewertet.</p> <p><u>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>[Ausmaß beträchtlich]). Demgegenüber steht lediglich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden (Ausmaß gering) für Patienten mit dem Indexereignis TVT aufgrund häufiger auftretender SUE. Letzterer stellt in der Gesamtschau die positiven Effekte nicht infrage. Insgesamt ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem Ausmaß beträchtlich für Patienten mit einem BMI > 28 kg/m².“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014)</p> <p>Position von BMS/Pfizer:</p> <p>Aus Sicht von BMS/Pfizer berücksichtigt das Vorgehen die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß der vom IQWiG beschriebenen positiven und negativen Effekte bei der Saldierung des Zusatznutzens nicht umfassend. In der Gesamtschau sind aus Sicht von BMS/Pfizer auch die Häufigkeit des Auftretens der positiven oder negativen Effekte und deren Schweregrad zu berücksichtigen.</p> <p>Desweiteren ist zu berücksichtigen, dass Effekte aus der Gesamtanalyse und Effekte aus Subgruppenanalysen nicht in gleicher Art und Weise verrechnet werden können. Bei einer Saldierung sind Effekte aus post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen gegenüber jenen Effekten nachrangig zu betrachten, die aus der Gesamtpopulation abgeleitet werden. Dies gilt insbesondere für die primären Endpunkte der zugrundeliegenden Studie (Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod, schwere Blutung).</p>	<p>Mit der AMPLIFY-Studie liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie hoher Qualität und niedrigem Verzerrungspotential mit insgesamt 5395 randomisierten Patienten vor. Da in der Studie AMPLIFY keine Patienten eingeschlossen wurden, die ein geringeres Risiko für rezidivierende TVT und LE aufwiesen, bestehen Unsicherheiten hinsichtlich auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die gesamte Patientenpopulation, die von der Studien Population umfasst ist. Aussagen zu Patienten mit transienten Risikofaktoren, die einer Behandlung mit Apixaban von weniger als 6 Monaten bedürfen können aus den vorgelegten Daten nicht unmittelbar hergeleitet werden.</p> <p>Zudem zeigten sich relevante Effektmodifikationen durch das Merkmal Body-Mass-Index für die Endpunkte symptomatische nicht tödliche TVT und symptomatische nicht tödliche LE sowie den kombinierten Endpunkt „symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“, was die Aussagesicherheit für die Gesamtpopulation weiter einschränkt.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung verbleiben Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie, trotz ihrer methodischen</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>BMS/Pfizer haben mehrere Alternativen einer möglichen Saldierung unter Einbeziehung der Subgruppenergebnisse analysiert. Dabei wird deutlich, dass bei allen Betrachtungsweisen der Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für alle Patienten (inklusive jener Patienten mit einem BMI ≤ 28 kg/m²) abzuleiten ist.</p> <p>Aus Sicht von BMS/Pfizer kann schließlich ein Beleg für mindestens einen beträchtlichen Zusatznutzen auf Basis der gefundenen Ergebnisse für die gesamte Zielpopulation abgeleitet werden. Dies lässt unberücksichtigt, dass das Verwerfen der Hypothese einer Effektmodifikation durch BMI zu einem deutlicheren positiven Effekt führt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Aus Sicht von BMS/Pfizer sollten bei der Ableitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen die folgenden Aspekte berücksichtigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Populationsebene:</i> Effekte in einer Subpopulation sollten nicht gegenüber der Gesamtpopulation überwiegen; möglicherweise relevante Subgruppen sollten getrennt von einander beurteilt werden - <i>Schweregrad:</i> Bewertung anhand der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung 	<p>Güte. Aufgrund dessen wird hinsichtlich der Aussagesicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von einem Hinweis für einen Zusatznutzen ausgegangen. Ein Beleg für einen Zusatznutzen lässt sich aus der vorgelegten Studie nicht ableiten.</p> <p><u>Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde in der AMPLIFY-Studie als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt erfasst. Todesfälle wurden durch ein zentrales Komitee²⁷ adjudiziert und in VTE-bedingte, kardiovaskuläre und sonstige Todesfälle eingeteilt. Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier neben der Gesamtmortalität (alle Todesursachen) Auswertungen für kardiovaskuläre Mortalität und VTE-bedingten Tod dar. Separate Auswertungen für tödliche TVT und tödliche LE liegen nicht vor.</p>

²⁷ Independent Central Adjudication Committee

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Häufigkeit des Auftretens</i>: Effekte bei seltenen Ereignissen sollten unter Berücksichtigung des Schweregrads nicht gegenüber relativ häufigen Ereignissen dominieren</p> <p>Aus Sicht von BMS/Pfizer muss neben einer Einzelbetrachtung der Subgruppen auch eine umfassende Saldierung unter Berücksichtigung aller Aspekte erfolgen.</p> <p>Es wird folgendes Vorgehen vorgeschlagen:</p> <p>1. <u>Saldierung für BMI > 28</u></p> <table border="1" data-bbox="250 909 1272 1362"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="250 909 1272 949">Endpunkt, Inzidenz, Schweregrad</th> </tr> <tr> <th data-bbox="250 949 996 997">Positive Aspekte</th> <th data-bbox="996 949 1272 997">Negative Aspekte:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="250 997 996 1362"> Symptomatische nicht tödliche TVT; <i>Häufigkeit gering; Schweregrad hoch; Anhaltspunkt für Zusatznutzen; Ausmaß beträchtlich;</i> Klinisch relevante nicht schwere Blutungen; <i>Häufigkeit hoch; Schweregrad niedrig; Beleg für einen geringeren Schaden; Ausmaß beträchtlich</i> Schwere Blutungen: </td> <td data-bbox="996 997 1272 1362"></td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt, Inzidenz, Schweregrad		Positive Aspekte	Negative Aspekte:	Symptomatische nicht tödliche TVT; <i>Häufigkeit gering; Schweregrad hoch; Anhaltspunkt für Zusatznutzen; Ausmaß beträchtlich;</i> Klinisch relevante nicht schwere Blutungen; <i>Häufigkeit hoch; Schweregrad niedrig; Beleg für einen geringeren Schaden; Ausmaß beträchtlich</i> Schwere Blutungen:		<p>Für die Nutzenbewertung wird nicht die Mortalität aufgrund spezifischer Todesursachen sondern die Gesamtmortalität relevant erachtet.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für diesen Endpunkt ist ein Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin / Warfarin nicht belegt.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>Der primäre Endpunkt der AMPLIFY-Studie, eine Kombination aus symptomatischen rezidivierenden venösen Thromboembolien (VTE) oder VTE-bedingtem Tod, wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Wie auch schon bei dem Endpunkt Mortalität beschrieben, ist für die Nutzenbewertung die Gesamtmortalität von Relevanz. Folglich sollte diese in dem kombinierten Endpunkt umfasst sein. Deshalb wird ebenso der kombinierte Endpunkt aus symptomatischen rezidivierenden venösen Thromboembolien (VTE) oder kardiovaskuläre Mortalität</p>
Endpunkt, Inzidenz, Schweregrad								
Positive Aspekte	Negative Aspekte:							
Symptomatische nicht tödliche TVT; <i>Häufigkeit gering; Schweregrad hoch; Anhaltspunkt für Zusatznutzen; Ausmaß beträchtlich;</i> Klinisch relevante nicht schwere Blutungen; <i>Häufigkeit hoch; Schweregrad niedrig; Beleg für einen geringeren Schaden; Ausmaß beträchtlich</i> Schwere Blutungen:								

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Häufigkeit gering; Schweregrad hoch; Hinweis auf einen geringeren Schaden; Ausmaß beträchtlich</i></p> <p>Somit ergibt sich für Patienten mit einem BMI > 28 jeweils ein Zusatznutzen (Ausmaß beträchtlich) für drei vom IQWiG zur Bewertung herangezogene Endpunkte, einmal mit der Aussagesicherheit eines Belegs, einmal auf jenem eines Hinweises und einmal auf jenem eines Anhaltspunkts. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass sich ein positiver Effekt aus einer Subgruppenanalyse ergibt, für die keine medizinische Rationale vorliegt. Desweiteren sollte berücksichtigt werden, dass sich der beträchtliche Zusatznutzen bezüglich der schweren Blutungen auf den primären Sicherheitsendpunkt der Studie bezieht, für welche der Alpha-Fehler durch die vorgegebene Testhierarchie kontrolliert war. Demgegenüber stehen keine negativen Aspekte, die diesen Zusatznutzen einschränken. Damit sollte sich der Zusatznutzen in der Gesamtschau mindestens auf der Aussagesicherheit eines Belegs für einen beträchtlichen Zusatznutzen befinden.</p> <p>2. <u>Saldierung für BMI ≤ 28</u></p> <p style="text-align: center;">Endpunkt, Inzidenz, Schweregrad</p>	<p>nicht berücksichtigt. Für die als sinnvoll erachteten Kombinationsendpunkte „symptomatische nicht tödliche und tödliche TVT“ und „symptomatische nicht tödliche und tödliche LE“ liegen keine separaten Auswertungen vor.</p> <p><i>Kombinierter Endpunkt: symptomatische, rezidivierende VTE (nicht tödliche TVT oder nicht tödliche LE) oder Gesamtmortalität</i></p> <p>Dieser Wirksamkeitsendpunkt umfasst die Kombination aus symptomatischen rezidivierenden VTE (definiert als nicht-tödliche proximale TVT oder nicht-tödliche LE) oder Gesamtmortalität (Todesfälle mit allen Ursachen).</p> <p>Für den Endpunkt zeigt sich in der Gesamtbetrachtung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, deshalb ist für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin / Warfarin nicht belegt. Des Weiteren liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal BMI Kategorie I²⁸ vor (Interaktionstest p = 0,072). Diese Effektmodifikation durch das</p>

²⁸ BMI (Body-Mass-Index) Kategorie I: BMI ≤ 28 kg/m², > 28 kg/m² - ≤ 33 kg/m², > 33 kg/m²

Positive Aspekte	Negative Aspekte:	
<p>Klinisch relevante nicht schwere Blutungen;</p> <p><i>Häufigkeit hoch; Schweregrad niedrig; Beleg für einen geringeren Schaden; Ausmaß beträchtlich</i></p> <p>Schwere Blutungen:</p> <p><i>Häufigkeit gering; Schweregrad hoch; Hinweis auf einen geringeren Schaden; Ausmaß beträchtlich</i></p>	<p>Symptomatische nicht tödliche LE;</p> <p><i>Häufigkeit gering; Schweregrad hoch; Hinweis auf einen geringeren Nutzen; Ausmaß beträchtlich;</i></p>	<p>Merkmal BMI Kategorie I trifft auch für die Endpunkte symptomatische nicht tödliche TVT und symptomatische nicht tödliche LE zu.</p> <p>Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) adressiert im öffentlichen Bewertungsbericht zu Apixaban die aufgrund der Subgruppenanalyse hinsichtlich des Merkmals BMI festgestellte Interaktion²⁹. Auch wenn aus statistischer Sicht der Befund robust erscheint, ist jedoch ein medizinischer Kausalzusammenhang zwischen den beobachteten Studienergebnissen und dem erwarteten pharmakologischen Effekt von Apixaban anhand der vorliegenden Daten nicht plausibel begründbar, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die höchste Konzentration von Apixaban bei Patienten mit einem niedrigeren BMI erreicht wird, während die VKA-Dosierung durch die INR-Titration anhand des Körpergewichts angepasst wird. Weiterhin sind die Effektmodifikationen hauptsächlich bei einer Art der Kategorisierung des BMI auffällig. Sowohl bei Anwendung der BMI-Kategorisierung gemäß Kriterien der WHO (BMI Kategorie II: 25 kg/m²; 25-29,9 kg/m²; 30-34,9 kg/m²; < 35 kg/m²) als auch bei der kategorialen Betrachtung nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 - < 100 kg, ≥ 100 kg) sind diese Ergebnisse nicht in diesem Ausmaß festzustellen.</p> <p>Deshalb werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Effektmodifikationen durch das Merkmal BMI für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht weitergehend berücksichtigt.</p> <p><i>Symptomatische nicht tödliche TVT</i></p>
<p>Für Patienten mit einem BMI ≤ 28 ergibt sich jeweils ein beträchtlicher Zusatznutzen für zwei zur Bewertung herangezogene Endpunkte, einmal mit der Aussagesicherheit eines Belegs und einmal mit der eines Hinweises. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass sich die positiven Effekte aus der Gesamtanalyse ergeben. Desweiteren sollte berücksichtigt werden, dass sich der beträchtliche Zusatznutzen bezüglich der schweren Blutungen auf den primären Sicherheitsendpunkt der Studie bezieht, für welche der Alpha-Fehler durch die vorgegebene Testhierarchie kontrolliert war. Demgegenüber steht ein negativer Effekt mit der Aussagesicherheit eines Hinweises, wobei berücksichtigt werden sollte, dass sich dieser Effekt aus einer post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse ergibt, für die keine medizinische Rationale gefunden werden konnte.</p> <p>In der Saldierung müssen nun die einzelnen positiven und negativen Effekte hinsichtlich Ihrer Häufigkeit und ihres Schweregrads gegeneinander abgewogen werden. Sowohl die schweren Blutungen als auch die symptomatischen nicht-tödlichen LE sollten einen vergleichbaren Schweregrad gemäß der AM-NutzenV (Bundesministerium für Gesundheit 2014) besitzen (eine Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen). Beide Endpunkte treten bei wenigen Patienten auf (schwere Blutungen Apixaban</p>		

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>n = 15; Enoxaparin/Warfarin n = 49; symptomatische nicht tödliche LE (BMI ≤ 28 kg/m²) Apixaban n = 9; Enoxaparin/Warfarin n = 20). Bei beiden Endpunkten liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Effekt vor. Insofern führt die Abwägung der beiden Effekte in Summe zu einer gegenseitigen Aufhebung. Somit würde unter den positiven Effekten mit der Vermeidung von klinischen relevanten nicht schweren Blutungen ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen erhalten bleiben. Dass dieser Endpunkt für sich alleine einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt, kann der Aussage des IQWiG zum Kombinationsendpunkt (schwere und klinisch relevante nicht schwere Blutungen) entnommen werden:</p> <p>„Für den kombinierten Endpunkt größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin.</p> <p>Der kombinierte Endpunkt setzt sich aus schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Ereignissen zusammen. Der Anteil der nicht schwerwiegenden Ereignisse ist dabei deutlich größer als der Anteil der schwerwiegenden Ereignisse, weshalb sich die Aussage zum Zusatznutzen für den kombinierten Endpunkt nach der Endpunktkategorie für nicht schwerwiegende Ereignisse orientieren würde. Gegenüber der Bewertung der Einzelkomponente „klinisch relevante nicht größere</p>	<p>Für diesen Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal BMI Kategorie I (Interaktionstest p = 0,164). Die Effektmodifikation für das Merkmal BMI wird aus oben bereits diskutierten Gründen für die Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.</p> <p>Für den Endpunkt zeigt sich in der Gesamtbetrachtung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für symptomatische nicht tödliche TVT ist ein Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin / Warfarin nicht belegt.</p> <p><i>Symptomatische nicht tödliche LE</i></p> <p>Für symptomatische nicht tödliche LE liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal BMI Kategorie I (Interaktionstest p = 0,005) und weiterhin für die BMI Kategorie II (Interaktionstest p = 0,069) vor. Die Effektmodifikation für das Merkmal BMI wird aus oben bereits diskutierten Gründen für die Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.</p>

²⁹ Variation assessment report, 26 June 2014 S.68

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Blutungen“ würde der kombinierte Endpunkt jedoch keine Zusatzinformation zum Ausmaß des Zusatznutzens liefern (in beiden Fällen Ausmaß beträchtlich). Der kombinierte Endpunkt wird für die Gesamtaussage daher nicht weiter betrachtet.“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014)</p> <p>Damit sollte sich der Zusatznutzen in der Gesamtschau auf der Aussagesicherheit eines Belegs für einen beträchtlichen Zusatznutzen befinden.</p> <p>3. <u>Saldierung für Indexereignis TVT</u></p> <table border="1" data-bbox="264 986 1258 1390"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="264 986 1258 1023">Endpunkt, Inzidenz, Schweregrad</th> </tr> <tr> <th data-bbox="264 1023 797 1066">Positive Aspekte</th> <th data-bbox="797 1023 1258 1066">Negative Aspekte:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="264 1066 797 1294"> <p>Klinisch relevante nicht schwere Blutungen;</p> <p><i>Häufigkeit hoch; Schweregrad niedrig; Beleg für einen geringeren Schaden; Ausmaß beträchtlich</i></p> </td> <td data-bbox="797 1066 1258 1294"> <p>SUE (ausschließlich einzeln ausgewerteter Endpunkte);</p> <p><i>Häufigkeit hoch; Schweregrad hoch; Anhaltspunkt auf einen geringeren Nutzen; Ausmaß gering;</i></p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="264 1294 797 1390"> <p>Schwere Blutungen:</p> <p><i>Häufigkeit gering; Schweregrad hoch;</i></p> </td> <td data-bbox="797 1294 1258 1390"></td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt, Inzidenz, Schweregrad		Positive Aspekte	Negative Aspekte:	<p>Klinisch relevante nicht schwere Blutungen;</p> <p><i>Häufigkeit hoch; Schweregrad niedrig; Beleg für einen geringeren Schaden; Ausmaß beträchtlich</i></p>	<p>SUE (ausschließlich einzeln ausgewerteter Endpunkte);</p> <p><i>Häufigkeit hoch; Schweregrad hoch; Anhaltspunkt auf einen geringeren Nutzen; Ausmaß gering;</i></p>	<p>Schwere Blutungen:</p> <p><i>Häufigkeit gering; Schweregrad hoch;</i></p>		<p>Für den Endpunkt zeigt sich in der Gesamtbetrachtung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für symptomatische nicht tödliche LE ist ein Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin / Warfarin nicht belegt.</p> <p>In der Gesamtschau lässt sich für die Nutzenkategorie „Morbidity“ kein Zusatznutzen für Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt und wird in die Bewertung eingeschlossen.</p> <p>Daten zu diesem Endpunkt wurden in der eingeschlossenen AMPLIFY-Studie nicht erhoben. Ein Zusatznutzen für diesen Endpunkt ist für Apixaban nicht belegt.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p>
Endpunkt, Inzidenz, Schweregrad										
Positive Aspekte	Negative Aspekte:									
<p>Klinisch relevante nicht schwere Blutungen;</p> <p><i>Häufigkeit hoch; Schweregrad niedrig; Beleg für einen geringeren Schaden; Ausmaß beträchtlich</i></p>	<p>SUE (ausschließlich einzeln ausgewerteter Endpunkte);</p> <p><i>Häufigkeit hoch; Schweregrad hoch; Anhaltspunkt auf einen geringeren Nutzen; Ausmaß gering;</i></p>									
<p>Schwere Blutungen:</p> <p><i>Häufigkeit gering; Schweregrad hoch;</i></p>										

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Hinweis auf einen geringeren Schaden; Ausmaß beträchtlich</i></p> <p>Für Patienten mit einem Indexereignis TVT ergibt sich jeweils ein beträchtlicher Zusatznutzen für zwei zur Bewertung herangezogene Endpunkte, einmal mit der Aussagesicherheit eines Belegs und einmal mit der eines Hinweises. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass sich die positiven Effekte aus der Gesamtanalyse ergeben. Desweiteren sollte berücksichtigt werden, dass sich der beträchtliche Zusatznutzen bezüglich der schweren Blutungen auf den primären Sicherheitsendpunkt der Studie bezieht, für welche der Alpha-Fehler durch die vorgegebene Testhierarchie kontrolliert war. Demgegenüber steht ein negativer Effekt mit der Aussagesicherheit eines Anhaltspunkts, wobei berücksichtigt werden sollte, dass sich dieser Effekt aus einer post-hoc Subgruppenanalyse ergibt, für die keine medizinische Rationale gefunden werden konnte.</p> <p>In der Saldierung müssen nun die einzelnen positiven und negativen Effekte hinsichtlich Ihrer Häufigkeit und ihres Schweregrads gegeneinander abgewogen werden. Sowohl die schweren Blutungen als auch die SUEs sollten einen vergleichbaren Schweregrad gemäß des der AMNutzenv (Bundesministerium für Gesundheit 2014) besitzen (eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen). Beide Endpunkte treten bei</p>	<p><i>UE</i></p> <p>Aufgrund der Operationalisierung der Unerwünschten Ereignisse, wurden auch Ereignisse in die Auswertung mit einbezogen, die nicht patientenrelevant sind. Zudem zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Deshalb lassen sich aus der vergleichenden Betrachtung auf Ebene dieses Endpunktes keine Schlussfolgerungen für die Bewertung des Zusatznutzens ziehen.</p> <p><i>Kombinierter Endpunkt: schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen</i></p> <p>Für den kombinierten Endpunkt schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin (4,3% vs. 9,7%).</p> <p>Bei dem kombinierten Endpunkt überwiegt der Anteil der nicht schwerwiegenden Ereignisse dabei deutlich den Anteil der schwerwiegenden Ereignisse, weshalb Aussagen zum kombinierten Endpunkt keine Zusatzinformation zum Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der Bewertung</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>wenigen Patienten auf (schwere Blutungen Apixaban n = 15; Enoxaparin/Warfarin n = 49; SUE (Index-Ereignis TVT) Apixaban n = 198; Enoxaparin/Warfarin n = 165). Auf Grund der unterschiedlichen relativen Häufigkeiten liegt für die schweren Blutungen ein Hinweis für einen beträchtlichen Effekt vor, während für die SUE bei Index-Ereignis TVT ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen (Ausmaß gering). Insofern führt die Abwägung der beiden Effekte in Summe zu einer gegenseitigen Aufhebung. Somit verbleibt unter den positiven Effekten mit der Vermeidung von klinischen relevanten nicht schweren Blutungen ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Damit befindet sich der Zusatznutzen in der Gesamtschau auf dem Niveau eines Belegs für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>4. <u>Umfassende Saldierung</u></p> <p>Im Folgenden wird eine Saldierung durchgeführt, die berücksichtigt, dass es sich bei den gefundenen Effekten aus Subgruppen um Effekte handelt, für die ein pharmakologisch medizinischer Kausalzusammenhang nicht wahrscheinlich ist. Bei dieser Saldierung sollen lediglich die auf der Gesamtanalyse basierenden Effekte betrachtet werden.</p> <table border="1" data-bbox="250 1228 1272 1388"> <thead> <tr> <th data-bbox="250 1228 1008 1276"></th> <th data-bbox="1008 1228 1272 1276">Endpunkt, Inzidenz, Schweregrad</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="250 1276 1008 1388">Positive Aspekte</td> <td data-bbox="1008 1276 1272 1388">Negative Aspekte:</td> </tr> <tr> <td data-bbox="250 1324 1008 1388">Klinisch relevante nicht schwere Blutungen;</td> <td data-bbox="1008 1324 1272 1388"></td> </tr> </tbody> </table>		Endpunkt, Inzidenz, Schweregrad	Positive Aspekte	Negative Aspekte:	Klinisch relevante nicht schwere Blutungen;		<p>der Einzelkomponenten „klinisch relevante nicht schwere Blutungen“ und „schwere Blutungen“ liefert.</p> <p>Dieser Endpunkt wird deshalb für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht herangezogen.</p> <p><i>Schwere Blutungen,</i></p> <p>Schwere Blutungen waren in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis“ definiert als eine klinisch akute Blutung, die von einem oder mehreren Kriterien definiert waren: einem Hämoglobinnabfall ≥ 2 g/dL, Transfusion von zwei oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentrat, Blutungen, welche in einem kritischen Organsystem auftraten oder Blutungen mit tödlichem Ausgang.</p> <p>Für den Endpunkt schwere Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis für einen geringeren Schaden von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin/Warfarin. Schwere Blutungen traten im Apixaban-Arm signifikant seltener auf als in der Vergleichsgruppe. (0,6% vs. 1,8%; ARR 1,2 %; RR 0,31 [0,17; 0,55]).</p> <p>Schwere Blutungen sind als schwerwiegende Nebenwirkung einzustufen. Jedoch handelt es sich bei der durch die</p>
	Endpunkt, Inzidenz, Schweregrad							
Positive Aspekte	Negative Aspekte:							
Klinisch relevante nicht schwere Blutungen;								

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Häufigkeit hoch; Schweregrad niedrig; Beleg für einen geringeren Schaden; Ausmaß beträchtlich</i></p> <p>Schwere Blutungen:</p> <p><i>Häufigkeit gering; Schweregrad hoch; Hinweis auf einen geringeren Schaden; Ausmaß beträchtlich</i></p> <p>Somit ergibt sich jeweils ein beträchtlicher Zusatznutzen für zwei zur Bewertung herangezogene Endpunkte, einmal mit der Aussagesicherheit eines Belegs und einmal mit der eines Hinweises. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass sich die positiven Effekte aus der Gesamtanalyse ergeben. Desweiteren sollte berücksichtigt werden, dass sich der beträchtliche Zusatznutzen bezüglich der schweren Blutungen auf den primären Sicherheitsendpunkt der Studie bezieht, für welche der Alpha-Fehler durch die vorgegebene Testhierarchie kontrolliert war. Demgegenüber stehen keine negativen Aspekte, die diesen Zusatznutzen einschränken.</p> <p>Damit befindet sich der Zusatznutzen in der Gesamtschau mindestens auf dem Niveau eines Belegs für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Behandlung mit Apixaban erzielte absolute Risikoreduktion für diesen Endpunkt von 1,2 % um eine im Ausmaß nicht relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen, sodass anhand der Größenordnung des Effektes für diesen Endpunkt kein beträchtlicher Zusatznutzen abzuleiten ist.</p> <p>Für die Vermeidung schwerer Blutungen wird ein Zusatznutzen von Apixaban festgestellt, dessen Ausmaß als gering bewertet wird.</p> <p><i>klinisch relevante nicht schwere Blutungen</i></p> <p>Klinisch relevante nicht schwere Blutungen waren in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)“ definiert als eine klinisch akute Blutung, die beispielsweise von einem oder mehreren Kriterien begleitet wurde: jegliche Blutung, die die Hämodynamik beeinflusst, jegliche Blutung, die zur Hospitalisierung führt, Nasenbluten (Epistaxis), Zahnfleischbluten, das spontan auftritt etc.</p>

5. Umfassende Saldierung einschließlich Effekte aus Subgruppenanalyse

Abschließend wird eine Saldierung durchgeführt, die sowohl Effekte aus der Gesamtanalyse als auch allen Effekte aus Subgruppenanalysen berücksichtigt und daraus einen umfassenden Zusatznutzen für Apixaban ableitet.

Endpunkt, Inzidenz, Schweregrad	
Positive Aspekte	Negative Aspekte:
<p>Symptomatische nicht tödliche TVT;</p> <p><i>Häufigkeit gering;</i> <i>Schweregrad hoch;</i> <i>Anhaltspunkt für Zusatznutzen;</i> <i>Ausmaß beträchtlich;</i></p> <p>Klinisch relevante nicht schwere Blutungen;</p> <p><i>Häufigkeit hoch;</i> <i>Schweregrad niedrig;</i> <i>Beleg für einen geringeren Schaden;</i> <i>Ausmaß beträchtlich</i></p> <p>Schwere Blutungen:</p> <p><i>Häufigkeit gering;</i> <i>Schweregrad hoch;</i> <i>Hinweis auf einen geringeren Schaden;</i> <i>Ausmaß beträchtlich</i></p>	<p>Symptomatische nicht tödliche LE;</p> <p><i>Häufigkeit gering;</i> <i>Schweregrad hoch;</i> <i>Hinweis auf einen geringeren Nutzen;</i> <i>Ausmaß beträchtlich;</i></p> <p>SUE (ausschließlich einzeln ausgewerteter Endpunkte);</p> <p><i>Häufigkeit hoch;</i> <i>Schweregrad hoch;</i> <i>Anhaltspunkt auf einen geringeren Nutzen;</i> <i>Ausmaß gering;</i></p>

Bei dieser „umfassenden Saldierung“ stehen jeweils drei beträchtliche Zusatznutzen, einmal mit der Aussagesicherheit eines Belegs, einmal auf jenem eines Hinweises und einmal auf jenem eines Anhaltspunkts einem beträchtlichen und einem geringen negativen Effekt (Hinweis und Anhaltspunkt) gegenüber. Dabei ist festzustellen, dass sich zwei der positiven Effekte aus der Gesamtanalyse ergeben und ein positiver Effekt aus einer Subgruppenana-

Klinisch relevante nicht schwere Blutungen traten unter Apixaban seltener als unter Warfarin auf (3,8 % vs. 8,0 %; ARR 4,2 %; RR 0,48 [0,38; 0,60]).

Für den Endpunkt klinisch relevante nicht schwere Blutungen ergibt sich ein geringerer Schaden von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin.

Da es sich um die Verringerung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen handelt, wird für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen von Apixaban festgestellt, dessen Ausmaß als gering bewertet wird.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin.

Allerdings zeigt sich für den Endpunkt SUE durch das Merkmal Indexereignis ein Hinweis auf Effektmodifikation (Interaktionstest p = 0,140). So treten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Apixaban bei Patienten, die ausschließlich eine TVT aufwiesen, häufiger auf als unter Warfarin. (11,4% vs. 9,3 %; ARR -2,1 %; RR 1,22 [1,01; 1,49]). Für die Subgruppe mit dem Indexereignis LE (mit oder ohne TVT) zeigt sich kein statistisch signifikantes Ergebnis

Für den Endpunkt SUE ergibt sich somit ein größerer Schaden von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin/Warfarin für Patienten mit einem Indexereignis nur TVT.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>lyse, für die keine medizinische Rationale vorliegt. Desweiteren sollte berücksichtigt werden, dass sich der beträchtliche Zusatznutzen bezüglich der schweren Blutungen auf den primären Sicherheitsendpunkt der Studie bezieht, für welche der Alpha-Fehler durch die vorgegebene Testhierarchie kontrolliert war. Demgegenüber stehen ein negativer Effekt mit der Aussagesicherheit eines Hinweises und ein negativer Effekt mit der eines Anhaltspunkts. Hier ist festzustellen, dass sich diese Effekte aus post-hoc Subgruppenanalysen ergeben, für die kein pharmakologisch medizinischer Kausalzusammenhang gefunden werden konnte.</p> <p>In der Saldierung müssen nun die einzelnen positiven und negativen Effekte hinsichtlich ihrer Häufigkeit und ihres Schweregrads gegeneinander abgewogen werden. Einerseits sollten entsprechend der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes die beiden aus post-hoc Subgruppen extrahierten Effekte mit der eines Anhaltspunkts gegeneinander aufgerechnet werden. Andererseits sollten die schweren Blutungen mit den symptomatischen nicht-tödlichen LE anhand von vergleichbarer Häufigkeit und Schweregrad gegeneinander aufgerechnet werden. Bei beiden Endpunkten liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Effekt vor. Insofern führt die Abwägung der beiden Effekte in Summe zu einer gegenseitigen Aufhebung. Somit verbleibt unter den positiven Effekten die Vermeidung von klinisch relevanten nicht schweren Blutungen ein beträchtlicher Zusatznutzen (Ergebnissicherheit: Beleg).</p> <p><u>Zusammenfassung:</u></p>	<p>Da sich jedoch in der Gesamtschau der SUE keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ergeben, werden aus der vergleichenden Betrachtung auf Ebene dieses Endpunktes keine Schlussfolgerungen für die Bewertung des Zusatznutzens gezogen. Eine getrennte Bewertung des Endpunktes SUE anhand des Merkmals Indexereignis wird nicht vorgenommen.</p> <p><i>Therapieabbruch wegen UE</i></p> <p>Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und Enoxaparin / Warfarin. Für diesen Endpunkt ist ein größerer oder geringerer Schaden durch Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin nicht belegt.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Für die Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen liegt in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität,</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Eine Saldierung zur Beschreibung des Zusatznutzens von medizinischen Interventionen ist generell nicht trivial. BMS/Pfizer haben daher mehrere Alternativen einer solchen Saldierung beschrieben.</p> <p>Auch unter der Annahme, dass eine Effektmodifikation durch den BMI nicht ausgeschlossen werden kann, lässt sich aus allen dargestellten Betrachtungsweisen ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten.</p> <p>Argumente gegen diese Effektmodifikation werden in Teil 1 ab Seite 54 dieser Stellungnahme dargestellt. Verwirft man die Hypothese einer Effektmodifikation durch den BMI, wird das Ergebnis einer Saldierung noch günstiger für Apixaban. Die vorgeschlagene Saldierung ist daher als konservativ in Bezug auf die Beschreibung des Zusatznutzens von Apixaban anzusehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die Initial-Behandlung der TVT und LE und die (parallel eingeleitete) Sekundärprophylaxe ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Apixaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>	<p>Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen ein Zusatznutzen für Apixaban gegenüber Warfarin und Enoxaparin vor.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Apixaban 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 handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen und eine nur moderate Verringerung von schwerwiegenden Nebenwirkungen.</p> <p>Eine Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens als beträchtlich ist nicht gerechtfertigt, da insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Überlebensdauer und keine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung erzielt wurde, die als bislang nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu werten wären.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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 61, Zeile 6-28	<p>Anmerkung:</p> <p>Jahrestherapiekosten</p> <p>IQWiG Dossierbewertung:</p> <p>Das IQWiG bemängelt in seiner Dossierbewertung die Berechnung der Kosten für Certoparin-Natrium:</p> <p>„Die Jahrestherapiekosten für die Behandlung der VTE mit Apixaban und den zweckmäßigen Vergleichstherapien (NMH), sowie der parallel einzuleitenden Prophylaxe mit VKA sind nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel. Eine Ausnahme bildet Certoparin-Natrium. Wenn man mit den wirtschaftlichsten Packungsgrößen rechnet, ergibt sich eine Spanne von 266,76 € bis 334,26 €, der pU gibt maximale Kosten von 378,43 an. Der pU rechnet, wie oben angegeben, für die NMH Enoxaparin-Natrium, Dalteparin-Natrium, Reviparin-Natrium und Tinzaparin-Natrium nur mit der in der FuG angegebenen Mindestbehandlungsdauer. Daher werden diese Kosten ggf. unterschätzt.“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014, Seite 61)</p> <p>Position von BMS/Pfizer:</p>	<p>Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben. Sofern anwendbar, wurde bei der Berechnung der Therapiekosten jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.</p> <p>Enoxaparin ist ein patentfreies Arzneimittel, welches der Festbetragsgruppenregelung für niedermolekulare Heparine unterliegt. Unter Anlegung der Kriterien, die der GKV-Spitzenverband auf der Grundlage des § 130a Abs. 3b Satz 4 i.V.m. Abs. 3a Satz 8 SGB V mit den Verbänden der pharmazeutischen Industrie in dem Leitfaden zum Herstellerabschlag definiert hat, kann für Enoxaparin kein Abschlag i.S.d § 130a Abs. 3b SGB V in Ansatz gebracht werden. Bei Enoxaparin handelt es sich zwar um ein patentfreies Arzneimittel, jedoch befinden sich neben dem Originalpräparat Clexane® und Importarzneimitteln keine</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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 Berechnung der Kosten wurde von BMS/Pfizer überprüft. Dem IQWiG kann hinsichtlich der Obergrenze der Therapiekosten für Certoparin-Natrium von 334,26 € gefolgt werden.</p> <p>Begründung:</p> <p>Die Überprüfung der Kostenberechnung ergab, dass sich bei Verwendung der wirtschaftlichsten Packungsgrößen für Certoparin-Natrium Kosten von 222,59 € bis 334,26 € ergeben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine.</p>	<p>generischen Präparate auf dem deutschen Markt. Bei dieser Sachlage ist Clexane® nach den vorgenannten Kriterien als ein solitäres Fertigarzneimittel anzusehen, das keinem Generikawettbewerb unterliegt. Gleiches gilt für den Wirkstoff Warfarin (Originalpräparat Coumadin®)</p>
Seite 40- 41, Zeile 25ff	<p>Anmerkung:</p> <p>Darstellung der AMPLIFY-Ext Studie</p> <p>IQWiG Dossierbewertung:</p> <p>Das IQWiG kommentiert unter „ 2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien“ die Angaben von BMS/Pfizer wie folgt:</p> <p>„Fragestellung</p> <p>Aus der Fachinformation von Apixaban geht hervor, dass zwischen der Behandlung der akuten TVT und LE sowie der Prophylaxe rezidivie-</p>	<p>Für eine prolongierte Sekundärprophylaxe (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung) liegen Daten für Apixaban aus einer Placebo – kontrollierten Studie (AMPLIFY-Ext-Studie, CV185057) vor. Da aber davon ausgegangen wird, dass für die Patienten, die ein erhöhtes Risiko für rezidivierende TVT und LE aufweisen, eine weiterführende medikamentöse Prophylaxe erforderlich</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>render TVT und LE zu differenzieren ist. Zudem soll, sofern erforderlich, die Prophylaxe rezidivierender TVT und LE nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit Apixaban selbst oder einem anderen Antikoagulant mit einer geringeren Dosis Apixaban (2-mal 2,5 mg/Tag) durchgeführt werden [4]. Diese Behandlungsphase wird in der vorliegenden Bewertung als „Langzeitprophylaxe“ bezeichnet. Der pU beschreibt, dass die Population mit dieser von ihm als „prolongierte Sekundärprophylaxe“ bezeichneten Behandlungsphase eine Subpopulation der Zulassungspopulation darstelle, welche nicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie abgedeckt sei (siehe Modul 4 D, Tabelle 4-4 sowie Abschnitt 4.4.1). Es bleibt offen, ob der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Population als nicht angemessen betrachtet (das wäre nicht nachvollziehbar) oder ob er meint, dass die Studie (um die es im Zusammenhang mit seiner Begründung geht [AMPLIFY-Ext-Studie, CV185057] [7]) einen Placebovergleich führt und daher nicht für den Nachweis des Zusatznutzens in der Langzeitprophylaxe geeignet ist (siehe auch Abschnitt 2.6.2.3.2).“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014, Seite 40-41)</p> <p>Position von BMS/Pfizer:</p> <p>Die ebenfalls dargestellte, aber von BMS/Pfizer nicht in die Bewertung eingeschlossene Studie AMPLIFY-Ext, betrachtet die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban bei Patienten die eine Behandlung einer TVT oder LE (initiale</p>	<p>ist, wurden für diese Therapiesituation Vitamin-K-Antagonisten als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Folglich sind die Ergebnisse der AMPLIFY-Ext-Studie für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Vitamin-K-Antagonisten - nicht relevant.</p> <p>Da die AMPLIFY-Studie nur die Therapie mit Apixaban bis zu einer Dauer von 6 Monaten in einer Dosierung von 2 x täglich 5 mg untersuchte, lassen sich aus der Studie keine Aussagen für die Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban über eine weiterführende Prophylaxe über 6 Monate hinaus in der Dosierung 2 x täglich 2,5 mg ableiten.</p>

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

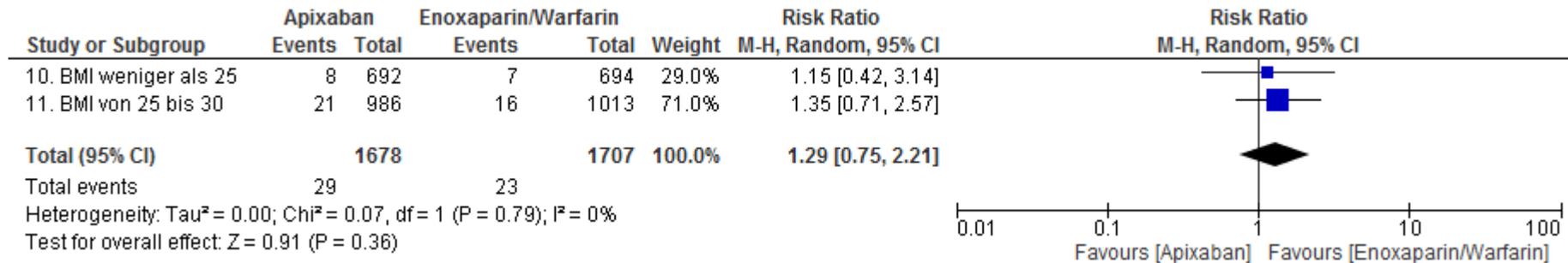
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlung und parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe) entweder unter Apixaban oder VKA bereits abgeschlossen haben. Der Grund für die Beendigung einer Sekundärprophylaxe unter VKA ist ein neutrales oder negatives Nutzen-Risikoverhältnis für die Fortführung der Behandlung. Daher wurde diese Studie auch mit einem Placebo anstelle einer aktiven Kontrolle durchgeführt. Die Fragestellung und die eingeschlossenen Patienten der AMPLIFY-Ext unterscheiden sich aus diesem Grund derart, dass eine VKA-Therapie als ZVT an dieser Stelle als nicht angemessen betrachtet wird. Deshalb wird die Studie nicht zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT herangezogen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Abbildungsverzeichnis

Die in der Stellungnahme dargestellten Grafiken werden im Folgenden für eine bessere Lesbarkeit in Originalgröße einzeln dargestellt.

BMI ≤ 25 kg/m² vs. BMI > 25 - ≤ 30 kg/m²:



BMI > 30 - ≤ 35 kg/m² vs. BMI > 35 kg/m²:

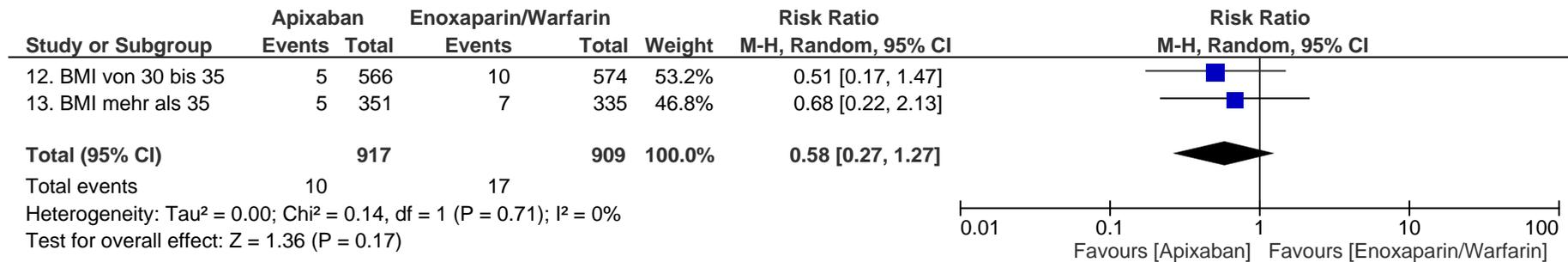


Abbildung 1: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) II“ des Endpunkts „Nicht-tödliche LE oder VTE-bedingter Tod“

Nach dem Poolen:

BMI ≤ 30 kg/m² und BMI > 30 kg/m²:

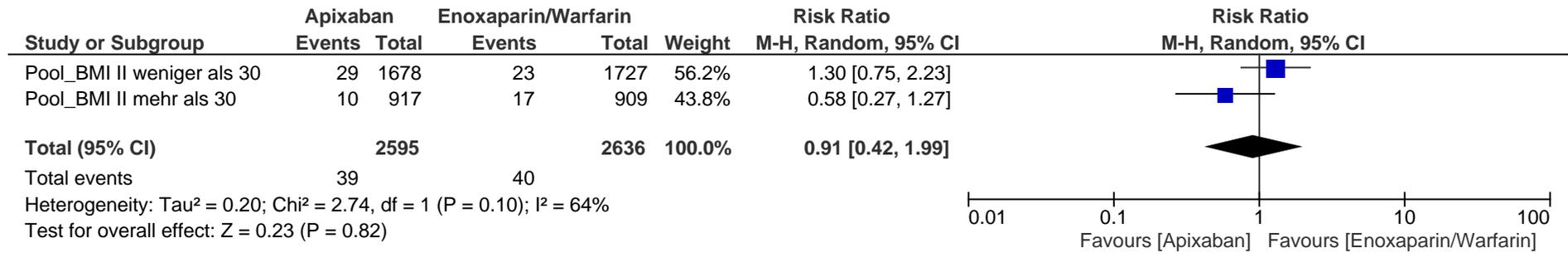


Abbildung 2: Gepoolte Analyse der Subgruppen „BMI (Body Mass Index) II“ des Endpunkts „Nicht-tödliche LE oder VTE-bedingter Tod“

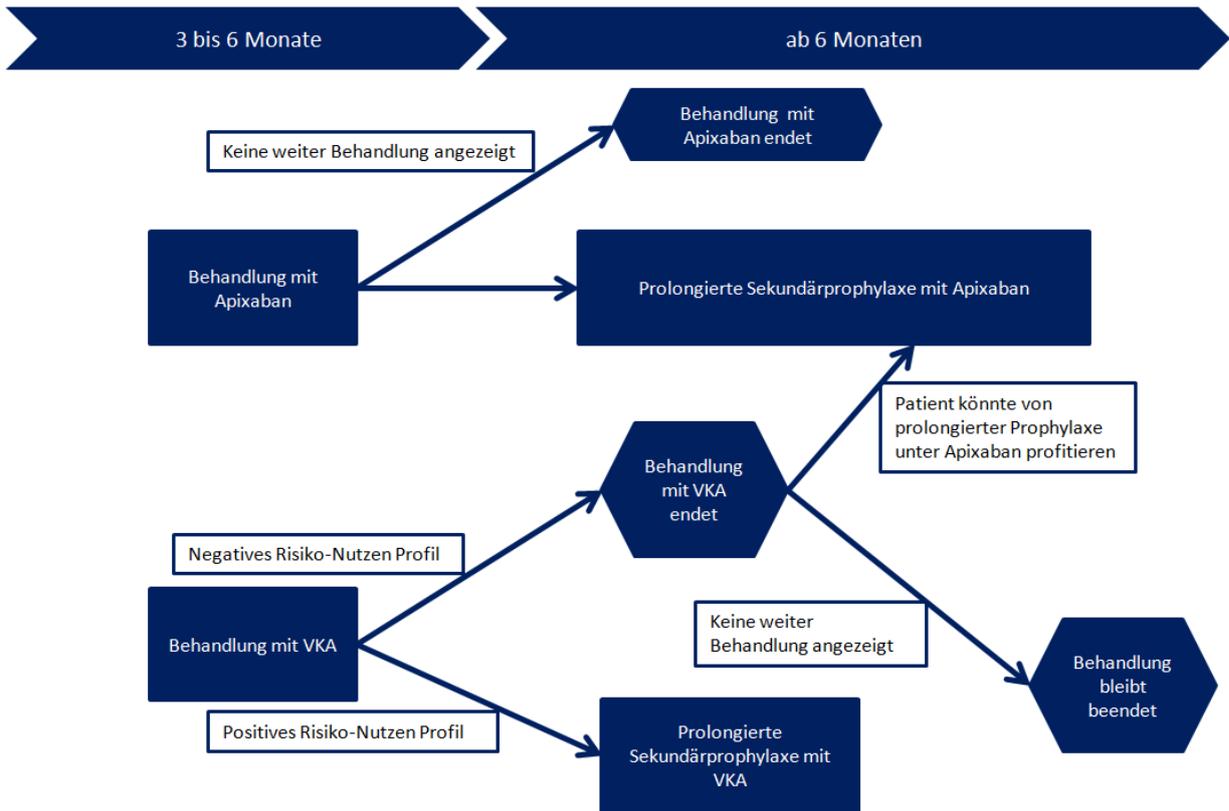


Abbildung 3: Darstellung der Behandlungspfade die sich aus AMPLIFY und AMPLIFY-Ext ergeben

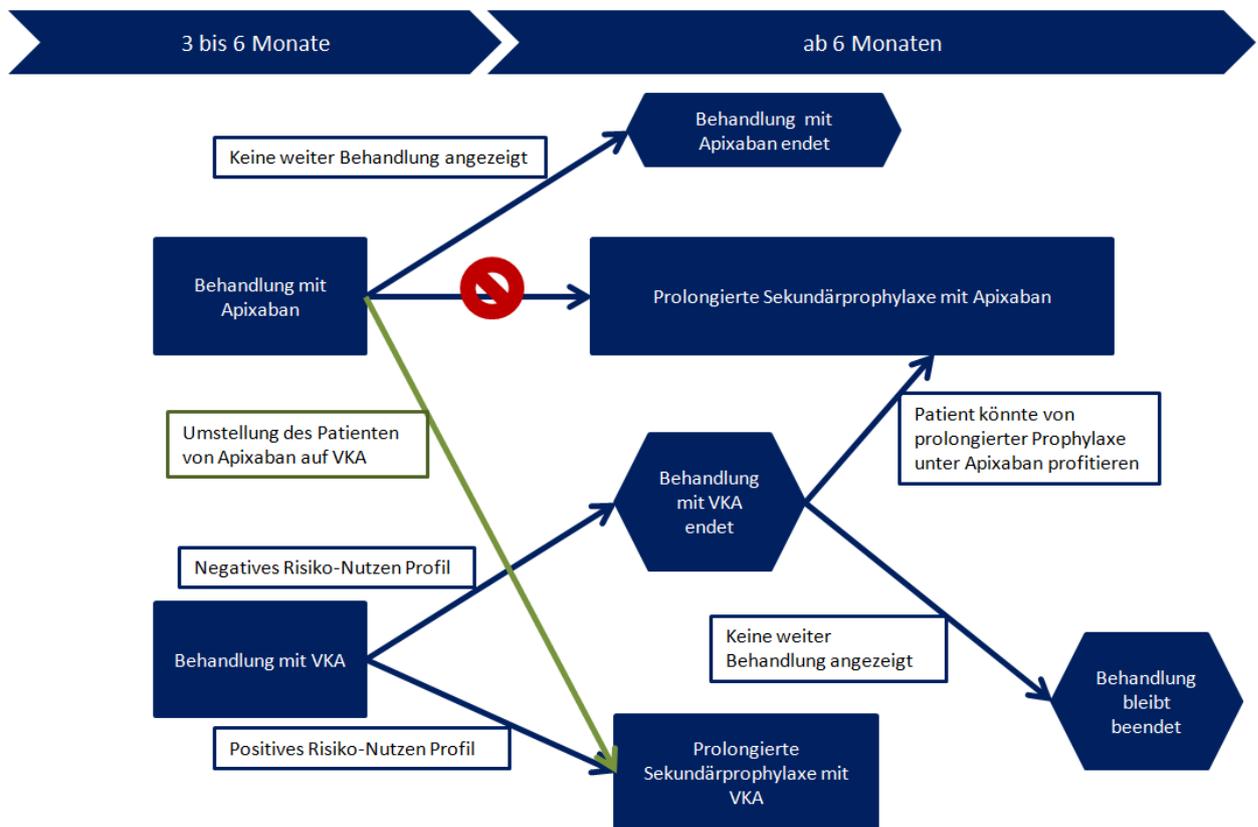


Abbildung 4: Veränderte Behandlungspfade bei einer Anerkennung eines Zusatznutzens nur für die ersten 6 Monate einer zeitlich zu individualisierenden, fortlaufenden Behandlung

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010. *Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie.: AWMF-Leitlinie Nr. 065/002. S-2 Leitlinie (Version vom 01.06.2010)*. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002_S2_Diagnostik_und_Therapie_der_Venenthrombose_und_der_Lungenembolie_06-2010_2_.pdf, abgerufen am: 29.07.2014.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Pfizer Deutschland GmbH 2012. Apixaban (Eliquis®) Filmtabletten). Modul 4B - Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren. Verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-212/2012-12-14_Modul4B_Apixaban.pdf, abgerufen am 16.12.2014
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a. *Fachinformation Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten: (Stand Juli 2014)*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/pdf/013064>, abgerufen am: 11.08.2014.
4. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014b. *Fachinformation Eliquis® 5 mg Filmtabletten: (Stand Juli 2014)*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/pdf/014392>, abgerufen am: 11.08.2014.
5. Bundesministerium für Gesundheit 2014. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenV): "Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist"*. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>, abgerufen am: 29.07.2014.
6. European Medicines Agency (EMA) 2014. *Assessment report: Eliquis (Apixaban)*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002148/WC500173870.pdf, abgerufen am: 10.12.2014.
7. European Medicines Agency (EMA) 1999. *Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of venous thromboembolic disease*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003365.pdf, abgerufen am: 29.07.2014.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss 2013. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Apixaban (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2387/2013-06-20_AM-RL-XII_Apixaban-neues-AWG_TrG.pdf, abgerufen am 22.12.2014
9. Harder S. 2014. *Antikoagulation mit Apixaban bei tiefer Venenthrombose/Lungenembolie: Abhängigkeit vom Körpergewicht/BMI?*. Fachgutachten, Data on file.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014. *Apixaban (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte - Nr. 256*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-628/2014-11-26_Nutzenbewertung%20IQWiG_Apixaban_nAWG.pdf, abgerufen am: 22.12.2014.
11. Pfizer 2012. Adjudication Manual der Studie AMPLIFY (CV185056). *Data on file*.

12. Pfizer 2013. *Studienbericht der AMPLIFY-Extension-Studie (CV185057 (B0661002)) A Safety and Efficacy Trial Evaluating the Use of Apixaban for the Extended Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Data on file.*
13. Pfizer 2014a. *Zusatzanalysen zur Studie AMPLIFY (CV185056). Data on file.*
14. Pfizer 2014b. *Prevalence, Incidence and transient treated population of VTE in Germany. Data on file.*

6.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	22. Dezember 2014
Stellungnahme zu	Apixaban, Nr. 256, A14-28, Version 1.0, 26.11.2014
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Allgemeine Einführung</u></p> <p>Tiefe Venenthrombosen (TVT) treten mit einer jährlichen Inzidenz von 100 bis 200 Fälle pro 100.000 Personen auf (1). Bei über 80-Jährigen steigt sie auf 450 bis 600 Fälle pro 100.000 Personen (2). In der Gesundheitsberichterstattung (Mai 2009) wird die Lebenszeitprävalenz von Venenthrombosen in der erwachsenen deutschen Bevölkerung (18 bis 79 Jahre) nach repräsentativen Untersuchungen mit 2,9 % bis 5,1 % angegeben; bei über 65-Jährigen kann sie auf über 10 % steigen (3).</p> <p>Akute Lungenembolien (LE) sind meist auf tiefe Beinbeckenvenenthrombosen zurückzuführen. Im Jahr 2006 starben laut Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes in Deutschland 7620 Personen an einer akuten LE (Rang 23 der häufigsten Todesursachen). Altersstandardisiert entspricht dies 6,6 Todesfällen pro 100.000 Einwohner im Jahr 2006. Fast 82 % der LE-Todesfälle betraf Personen über 65 Jahre (3).</p> <p>Tiefe Beinvenenthrombosen gehen insbesondere mit Schmerz, Schwellung und Rötung der Extremität einher, die vom Ausmaß abhängig von den betroffenen Segmenten ist. Betroffen sind zu 40 % die Venen der Unterschenkel, zu 16 % die Poplitealvene, zu 20 % die Femoralvene und zu 20 % die Leisten- und die Beckenvene (4). Patienten mit TVT sind akut vor allem durch eine akute LE bedroht, in den folgenden Monaten durch ein Rezidiv der Venenthrombose mit oder ohne eine LE und in den folgenden Jahren zusätzlich durch ein postthrombotisches Syndrom (bis zu 40 %) und/oder eine chronische pulmonale Hypertonie (bis 4 %) (2;5). Je nach Embolusgröße verlaufen bis zu 20 % der LE in den ersten Tagen tödlich, bis zu 30 % in den ersten drei Monaten (6). Das postthrombotische Syndrom geht mit dauerhafter Umfangsvermehrung der Extremität,</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ausbildung von Varizen, Schmerzen und schlecht heilenden venösen Ulzera einher. Die Patienten sind in ihrer Lebensqualität erheblich eingeschränkt (7).</p> <p>Soweit es sich nicht um akut lebensbedrohliche Verläufe handelt (z. B. Phlegmasia coerulea dolens; LE mit hämodynamischer Instabilität), die eine akute Rekanalisation der Venen erforderlich machen, besteht die Initialtherapie der akuten TVT und der akuten LE in einer möglichst umgehend eingeleiteten Antikoagulation, an die sich eine weitere Phase der Antikoagulation zur Rezidivprophylaxe erneuter TVT und/oder LE anschließt (8).</p> <p>Als derzeitiger Standard für die Initialtherapie der akuten TVT wie der akuten LE gilt die parenterale Behandlung mit einem Heparin oder Fondaparinux über mindestens fünf Tage sowie der möglichst gleichzeitige Beginn einer Behandlung mit einem oralen Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Bei der parenteralen Antikoagulation wird bei einer ausreichenden Nierenfunktion fraktionierten Heparinen oder Fondaparinux gegenüber unfraktionierten Heparinen der Vorzug gegeben. Sie werden so lange gegeben, bis die Intensität der eingeleiteten oralen Antikoagulation mit einem VKA stabil in einem INR-Bereich von 2–3 zu liegen kommt (9–11).</p> <p>Wie lange der VKA im Rahmen der Initialtherapie verabreicht wird, hängt von mehreren situativen Faktoren ab wie bspw. erkennbare Auslösung durch passagere Risikofaktoren wie Immobilisation, Operation oder Trauma und zudem von individuellen Faktoren wie der klinischen Präsentation der akuten Thromboembolie (z. B. isolierte Unterschenkelvenen, auch Femoral- oder Beckenvene, mit/ohne zusätzliche LE), der Präsentation als Erst- oder Rezidivereignis, dem Vorliegen prädisponierender Grunderkrankungen (z. B. thrombophile Diathesen, fortgeschrittene</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tumorerkrankung, schwere Herzinsuffizienz oder schwere chronisch entzündliche Erkrankungen) sowie dem individuellen Blutungsrisiko unter einer Antikoagulation mit VKA.</p> <p>Bei venösen Thromboembolien durch einen vorübergehenden Auslöser wird in der Regel eine Therapiedauer für VKA von bis zu drei Monaten empfohlen. Bei Thromboembolien ohne erkennbare Auslöser oder bei Vorliegen dauerhafter Risikofaktoren werden VKA in der Regel – zumindest bei Fehlen größerer Blutungsrisiken – über mindestens drei Monate, oft auch über sechs Monate und länger empfohlen (9–11). Eine VKA-Therapie über sechs Monate hinaus und bspw. für zwölf Monate oder länger im Sinne einer Langzeitrezidivprophylaxe wird in der Regel nur für Hochrisikopatienten empfohlen und wenn die Behandlung gut vertragen wird und das individuelle Blutungsrisiko es erlaubt (9–11).</p> <p>Bei akuten Thromboembolien im Verlauf fortgeschrittener Tumorerkrankungen geben einige Leitlinien den niedermolekularen Heparinen sowohl im Rahmen der Initialtherapie als auch für die Rezidivprophylaxe den Vorzug vor VKA. Hintergrund ist, dass niedermolekulare Heparine auch die Progression der Tumorerkrankung günstig beeinflussen sollen (11).</p> <p>Seit Dezember 2011 ist auch der orale Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban für die Therapie und Rezidivprophylaxe akuter TVT zugelassen (12;13). Diese Zulassung ist mittlerweile um die Therapie und Rezidivprophylaxe auch bei akuten LE erweitert worden (14;15). Bei einem Einsatz von Rivaroxaban kann in der Initialtherapie auf den Einsatz von Heparin oder Fondaparinux verzichtet werden. Basis sind randomisierte Vergleichsstudien, die nach publizierten Daten für Rivaroxaban sowohl bei Patienten mit TVT als auch bei Patienten mit LE eine Nichtunterlegenheit gegenüber dem Standardverfahren mit fraktioniertem Heparin gefolgt von VKA (hier speziell Enoxaparin gefolgt von Warfarin) über drei bis zwölf Monate gezeigt haben (16;17).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seit Juni 2014 ist auch der orale Thrombininhibitor Dabigatran für die Therapie und Rezidivprophylaxe akuter TVT und LE zugelassen (18). Beim Einsatz von Dabigatran kann in der Initialtherapie jedoch nicht auf den Einsatz von einem Heparin oder Fondaparinux verzichtet werden. Basis sind hier ebenfalls randomisierte Vergleichsstudien, die nach publizierten Daten für Dabigatran eine Nichtunterlegenheit gegenüber Warfarin über sechs Monate bei Patienten mit TVT mit oder ohne LE gezeigt haben (19;20).</p> <p>In einzelnen aktuellen Leitlinien zur Behandlung akuter venöser Thromboembolien sind Rivaroxaban und Dabigatran als Behandlungsoptionen erwähnt, jedoch bisher allenfalls als Alternative oder nachrangig zu einer oralen Antikoagulation mit VKA (10;11). Beide Mittel sind bei den derzeitigen gesetzlichen Vorgaben nicht für eine Nutzenbewertung gemäß § 35 SGB V vorgesehen.</p>	

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 Dossierbe- wertung S. 4, 5, 8	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Tabelle 1: ZVT zur Nutzenbewertung von Apixaban (neues Anwendungsgebiet)</p> <table border="1" data-bbox="293 794 1182 1177"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Indikation</th> <th>Dosierung Apixaban</th> <th>ZVT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen</td> <td>2-mal täglich 10 mg über 7 Tage, dann 2-mal täglich 5 mg</td> <td>niedermolekulare Heparine (NMH) mit parallel einzuleitendem VKA</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)</td> <td>2-mal täglich 2,5 mg</td> <td>VKA</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Festlegungen der ZVT durch den G-BA (Tabelle 1) für die Initialtherapie und für eine ggfs. notwendige längerfristige Rezidivprophylaxe sind nachvollziehbar und begründet. Als parenterales Antikoagulans für die Initialphase werden die fraktionierten Heparine (oder</p>	Fragestellung	Indikation	Dosierung Apixaban	ZVT	1	Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen	2-mal täglich 10 mg über 7 Tage, dann 2-mal täglich 5 mg	niedermolekulare Heparine (NMH) mit parallel einzuleitendem VKA	2	Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)	2-mal täglich 2,5 mg	VKA	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Apixaban zur Initial-Behandlung (Antikoagulation) einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Niedermolekulare Heparine, die für diese Indikationen zugelassen sind (z.B. Enoxaparin). Die Wirkstoffe sollen in den für die jeweilige Indikation zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert eingesetzt werden. <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Apixaban zur (parallel einzuleitenden) Sekundär-Prophylaxe rezidivierender TVT bzw. LE bei Erwachsenen ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vitamin-K-Antagonisten. <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind einzelne Wirkstoffe/ Wirkstoffklassen nur für einen Teil des gesamten Indikationsgebietes von Apixaban zugelassen, weshalb in eine initiale Behandlungsphase und in eine (parallel einzuleitende) Sekundärprophylaxe untergliedert wird. So sind beispielsweise niedermolekulare Heparine vorwiegend zur Therapie akuter tiefer Venenthrombosen (TVT) und</p>
Fragestellung	Indikation	Dosierung Apixaban	ZVT											
1	Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen	2-mal täglich 10 mg über 7 Tage, dann 2-mal täglich 5 mg	niedermolekulare Heparine (NMH) mit parallel einzuleitendem VKA											
2	Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)	2-mal täglich 2,5 mg	VKA											

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>NMH) bevorzugt empfohlen und angewandt und sind den unfraktionierten Heparinen überlegen (10;21). Für die hier sogenannte Langzeitprophylaxe sind VKA die adäquate ZVT, da für bestimmte Patientengruppen mit einem hohen oder sehr hohen Rezidivrisiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) Nutzenbelege z. B. für Warfarin aus mehreren randomisierten Vergleichsstudien gegenüber Placebo vorliegen, die abhängig vom VTE-Risiko über unterschiedliche Zeiten durchgeführt wurden (22).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat unter den NMH <i>Enoxaparin</i> und unter den VKA <i>Warfarin</i> für die ZVT gewählt.</p> <p>Enoxaparin ist ein bewährtes und gut untersuchtes NMH und kann als Referenz unter diesen Mitteln gelten. Warfarin ist der insgesamt am besten untersuchte VKA, wird jedoch in Deutschland im Vergleich zu Phenprocoumon nur selten eingesetzt (Verhältnis 1:99). Die Wahl des pU zugunsten von Warfarin ist sicher nachvollziehbar, birgt jedoch hinsichtlich der Übertragbarkeit der herangezogenen Studiendaten auf die deutsche Versorgungssituation gewisse Unsicherheiten (s. u.).</p> <p>Der pU folgt nicht der Unterteilung in zwei Fragestellungen. Für die Fragestellung 2 des G-BA reicht er allerdings auch keine Studienunterlagen ein. Durchgeführt hat er für die Langzeitrezidivprophylaxe nach Abschluss der sechsmonatigen Therapie (Fragestellung 2) eine Extensionsstudie der AMPLIFY-Studie (23), in der Apixaban mit 2 x 2,5 mg/d über zwölf weitere Monate gegenüber <i>Placebo</i> verglichen</p>	<p>Lungenembolien (LE) zugelassen und kommen somit nicht zur kontinuierlichen Langzeittherapie der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE in Frage. Prinzipiell sind für das Therapiegebiet folgende Wirkstoffe und Wirkstoffklassen zugelassen: unfraktionierte Heparine, Arzneimittel aus der Wirkstoffklasse der niedermolekularen Heparine, Fondaparinux (Heparinderivate), Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin) sowie Rivaroxaban und Dabigatran. Es ist zu berücksichtigen, dass einzelne Vertreter der Wirkstoffklasse der niedermolekularen Heparine ggf. nur für Teilgebiete des zu betrachtenden Anwendungsgebietes zugelassen sind.</p> <p>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 dagegensprechen.</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 und Rivaroxaban bislang noch als unzureichend bewertet. Es liegen derzeit noch nicht ausreichend Erfahrungswerte im Vergleich zu anderen Arzneimitteln für dieses Anwendungsgebiet 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)
	<p>wird (AMPLIFY-EXT (24)). Das Ergebnis dieser Studie stellt der pU im Dossier lediglich deskriptiv dar.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aus rein medizinisch-fachlicher Sicht wäre zusätzlich ein Vergleich von Apixaban mit Rivaroxaban und Dabigatran in dieser Indikation sicher von großem Interesse. Hier wäre methodisch sehr wahrscheinlich unter Verwendung der entsprechenden und verfügbaren randomisierten Studien und mithilfe von Warfarin als gemeinsamem Brückenkomparator ein aussagekräftiger adjustierter indirekter Vergleich von Apixaban auch mit Rivaroxaban und Dabigatran möglich. 2. Die Frage des geeigneten Komparators für die Langzeitprophylaxe nach Monat 6 wäre aus Sicht der AkdÄ zumindest kritisch zu diskutieren. Zwar beansprucht der pU in dem Dossier keinen Zusatznutzen für Apixaban gegenüber VKA als ZVT in dieser Indikation (die placebokontrollierte AMPLIFY-EXT-Studie bringt er im Dossier nur als „ergänzende“ Darstellung ein). Es existiert in der täglichen Praxis aber nach Einschätzung der AkdÄ ein Patientenkollektiv, für das nach den ersten sechs Monaten Antikoagulation wegen einer VTE bisher nicht klar ist, ob die Patienten eine weitere Antikoagulation benötigen oder nicht – und zwar neben dem Kollektiv, für das die Indikation nach aktuellen Kenntnissen eindeutig gegeben ist (und für die VKA auch die ZVT sind, wie vom G-BA festgesetzt). Dieses Kollektiv ist sicher nicht leicht durch konkrete 	<p>Aufgrund des erhöhten Risikos von Heparin-induzierten Thrombozytopenien vom allergischen Typ (HIT-II) bei Anwendung von unfraktionierten Heparinen werden diese nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.</p> <p>Nieder-molekulare Heparine und Vitamin-K-Antagonisten werden aufgrund des umfangreichen direkt vergleichenden Evidenzkörpers für diese Wirkstoffklassen als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.</p> <p>Im zu bewertenden Anwendungsgebiet werden niedermolekulare Heparine nur für die initiale Behandlungsphase gemäß Zulassung eingesetzt. Die Sekundärprophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten wird parallel, gemäß Fachinformation, eingeleitet.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass die Patienten, für die eine Behandlung mit Apixaban in Frage kommt, einer medikamentösen Antikoagulation bedürfen.</p> <p>Insbesondere für die Behandlungsdauer von länger als 6 Monaten, wird vorausgesetzt, dass die Patienten ein erhöhtes Risiko für rezidivierende TVT und LE aufweisen und eine weiterführende medikamentöse Prophylaxe erforderlich ist. Für diese Patienten kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie Vitamin-K-Antagonisten in Frage.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde das therapeutische Problem dargestellt, dass nach Abschluss einer 6-monatigen</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>Kriterien zu definieren. Grundsätzlich wäre aber für ein solches Kollektiv Placebo ein geeigneter Komparator (und entsprechend eine ZVT). Nach den Einschlusskriterien scheint auch die AMPLIFY-EXT-Studie ein solches Kollektiv im Fokus zu haben, wenn formuliert wird: „and if there was clinical equipoise about the continuation or cessation of anticoagulant therapy“ und „Patients were ineligible if ... or if they required ongoing anticoagulant therapy, ...“. Allerdings werden auch in der AMPLIFY-EXT-Studie für dieses Kollektiv keine genaueren Kriterien genannt.</p> <p>Formal gemäß offizieller Zulassung ist die Dosierung 2 x 2,5 mg Apixaban allerdings vorgesehen für Patienten, die nach Monat 6 <i>noch eine Antikoagulation benötigen</i> (z. B. Fachinformation Eliquis® (25) unter 4.2: „Wenn eine Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE indiziert ist, sollte mit dieser Dosierung (2 x täglich 2,5 mg) erst nach Abschluss einer 6 monatigen Behandlung (mit entweder 2 x täglich Eliquis 5 mg, oder einem anderen Antikoagulanzen) begonnen werden.“ Für dieses Kollektiv wäre – wie oben beschrieben – ein VKA eine adäquate ZVT.</p> <p>Die AkdÄ gibt deshalb zu bedenken, dass als Folge der Zulassungsformulierungen der Stellenwert von Apixaban gegenüber Placebo in der vorliegenden Nutzenbewertung für ein in der Praxis relevantes Patientenkollektiv nicht erfasst wird.</p>	<p>antikoagulatorischen Behandlung abzuwägen ist, inwieweit der Nutzen einer verlängerten oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten durch die damit verbundenen Risiken, insbesondere Blutungen, aufgehoben und nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und Einschätzung des Arztes bei Patienten mit einem verbleibenden Risiko für das Wiederauftreten thromboembolischer Ereignisse eine Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos nicht fortgeführt werden kann.</p> <p>Diese Abwägung setzt eine patientenindividuelle Beurteilung der Erkrankungssituation voraus. Eine generalisierbare Abgrenzbarkeit der Patientengruppe aufgrund der genannten Kriterien, insbesondere hinsichtlich einer Indikationsstellung für oder gegen eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten, ist nicht gegeben.</p> <p>Von einer separaten Betrachtung dieser Patientenpopulation wird deshalb abgesehen.</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 Dos- sierbe- wer- tung S. 5–7, 11–14	<p><u>Studiendesign</u></p> <p>Vom pU wird für die Nutzenbewertung von Apixaban in der hier zur Diskussion stehenden Indikation lediglich die randomisierte, doppelblinde AMPLIFY-Studie eingereicht (23).</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Für das Indexereignis durfte kein nur passagerer Auslöser (nicht „provoziert“) vorliegen oder – bei Vorliegen eines passageren Auslösers („provoziert“) – musste zusätzlich ein persistierendes Risiko für Rezidive vorliegen.</p> <p>Was genau unter „provozierten“ Indexereignissen (üblicherweise Operation, Trauma, vorübergehende Immobilität etc.) verstanden wird und welche „persistierenden Risiken“ konkret gemeint sind, ist nicht näher definiert. Eine diesbezüglich u. a. im Supplement angesprochene Liste („eligibility checklist“) ist in den zugänglichen Unterlagen nicht vorhanden. Das vorgesehene Patientenkollektiv ist deshalb nicht sehr genau definiert. Dies ist auch bei der Darstellung der Basischarakteristika der Patienten erkennbar.</p> <p><u>Messinstrumente</u></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen

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>Primärer Nutzenendpunkt der Studie war die Inzidenz der Rezidive an symptomatischen venösen Thromboembolien (VTE = TVT und LE) oder tödliche venöse Thromboembolien.</p> <p>Primärer Schadensendpunkt der Studie war die Inzidenz schwerer Blutungen.</p> <p>Die Endpunkte bzw. deren Komponenten wurden durch ein unabhängiges, verblindetes Gremium adjudiziert. Dies trifft auch auf die relevanten sekundären Endpunkte zu Nutzen und Schaden zu.</p> <p>Das IQWiG schließt in seiner Dossierbewertung nicht alle vom pU als patientenrelevant betrachteten Endpunkte und Kombinationsendpunkte ein und beschränkt sich bei der Nutzenseite auf: Gesamtmortalität, symptomatische nicht tödliche TVT, symptomatische nicht tödliche LE, symptomatische nicht tödliche TVT oder LE oder Tod.</p> <p>Bei der Schadensseite beschränkt sich das IQWiG auf: Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Therapieabbruch wegen SUE, schwere Blutungen, klinisch relevante nicht schwere Blutungen, schwere und klinisch relevante nicht schwere Blutungen, einzelne unerwünschte Ereignisse (UE) anhand Preferred Terms (PT) oder Systemorganklassen (SOC), spezielle SUE mit einer Häufigkeit $\geq 1\%$ in einem Arm.</p> <p>Das IQWiG bemängelt auf der anderen Seite das Fehlen von Daten zu den beiden relevanten Kombinationsendpunkten symptomatische</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>nicht tödliche und tödliche TVT und symptomatische nicht tödliche und tödliche LE sowie zur Lebensqualität.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der Auswahl der für die Bewertung von Nutzen und Schaden relevanten Endpunkte durch das IQWiG sowie seiner Argumentation hinsichtlich der Nichtberücksichtigung weiterer vom pU als relevant erachteter Endpunkte kann im Wesentlichen zugestimmt werden.</p> <p>Grundsätzlich wäre jedoch die fehlende Darstellung der tödlichen Blutungen (durch pU und IQWiG) zu bemängeln. Für die Bewertung erscheint dies aber nicht weiter relevant, da unter Apixaban lediglich eine und unter Enoxaparin/Warfarin zwei tödliche Blutungen auftraten (23).</p> <p>Die definitorischen Kriterien für die Endpunkte zu Nutzen und Schaden (einschließlich zur Kategorisierung der Blutungen, u. a. im Supplement zur Studie aufgeführt) sind adäquat und entsprechen den in der Literatur üblichen.</p> <p>Statistische Auswertung</p> <p>AMPLIFY war primär auf den Nachweis der Nichtunterlegenheit von Apixaban gegenüber Enoxaparin/Warfarin angelegt. Bei Nachweis</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>der Nichtunterlegenheit sollte eine Testung auf Überlegenheit von Apixaban in einem sequenziellen, hierarchischen Verfahren (erst primärer Schadensendpunkt, dann primärer Nutzenendpunkt) erfolgen.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Obergrenze für die Akzeptanz der Nichtunterlegenheit von Apixaban ist mit einem relativen Risiko von $< 1,8$ äußerst großzügig gewählt (eine Erhöhung der Inzidenz des primären Endpunkts zum Nutzen um bspw. 79 % könnte noch als Nichtunterlegenheit gewertet werden). Post hoc von den Ergebnissen aus betrachtet ist dies aber nicht weiter von Relevanz (RR für diesen primären Endpunkt 0,84 mit 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,60–1,18; $p < 0,0001$ für Nichtunterlegenheit).</p>	
IQWiG Dosier- bewertung S. 15–17	<p><u>Studienpopulation</u></p> <p>Bei etwa 2/3 der Patienten lag als Indexereignis ausschließlich eine TVT vor, bei dem restlichen Drittel nur oder auch eine LE.</p> <p>Bei etwa 25 % der Patienten mit TVT als Indexereignis war ausschließlich die Poplitealvene betroffen.</p> <p>Bei 9 % der LE handelte es sich um kleinere („limited“) LE (≤ 25 % der Gefäßarchitektur eines Lungenlappens).</p> <p>Bei etwa 10 % der Indexereignisse lag ein passagerer Auslöser vor („provoziert“), bei den übrigen nicht.</p> <p>Bei 71,3 % (Apixaban) bzw. 74,1 % (Enoxaparin/Warfarin) der Patienten mit VTE ohne Auslöser („nicht provoziert“) sind die Risikofaktoren,</p>	<p>In die Studie AMPLIFY wurden Patienten mit akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter symptomatischer LE eingeschlossen, die mit einem unprovoziertem oder provoziertem Indexereignis bekannte oder erworbene Risikofaktoren für ein Rezidiv aufwiesen (z. B. andauernde Immobilität). Patienten, die aufgrund transienter Risikofaktoren ein geringeres Rezidivrisiko aufwiesen und dementsprechend eine Behandlungsdauer von weniger als 6 Monaten bedurft hätten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Apixaban „zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.“ umfasst</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)
Dosier Modul 4D, S. 92, 93	<p>die die Patienten für weitere VTE-Ereignisse aufweisen, nicht bekannt weil „nicht berichtet“. Für alle Patienten zusammen („provozierte“ und „nicht provozierte“ VTE) trifft dies für 64,5 % (Apixaban) bzw. 67,2 % (Enoxaparin/Warfarin) der Patienten zu.</p> <p>Die Auslöser (z. B. Operation, Trauma, passagere Immobilisation, Schwangerschaft) für die „provozierten“ VTE-Indexereignisse sind ebenfalls nicht weiter dargestellt.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Risikofaktoren der Patienten mit VTE ohne Auslöser („nicht provoziert“) sind nicht bis unzureichend dargestellt. Dies betrifft immerhin den Großteil der Patienten (90 %). Den einzelnen persistierenden Risikofaktoren wird jedoch ein unterschiedlicher prädiktiver Wert für das weitere VTE-Risiko beigemessen (z. B. höher bei homozygoten Formen von Faktor-V-Leiden und Prothrombin-Gendefekten, Antithrombin-, Protein-S- oder Protein-C-Mangel, positiver Familienanamnese oder rezidivierende VTE ohne erkennbare Auslöser in der Eigenanamnese; geringer bei VTE mit Auslöser in der Eigenanamnese sowie bei den heterozygoten Formen von Faktor-V-Leiden oder den heterozygoten Prothrombin-Gendefekten) (26;27).</p> <p>Letztlich ist somit nicht ausreichend beurteilbar, ob für alle Patienten in AMPLIFY eine orale Antikoagulation über mindestens sechs Monate erforderlich war. Aktuelle Leitlinien empfehlen auch bei VTE ohne Auslöser („nicht provoziert“) nicht generell eine Antikoagulation über</p>	<p>sowohl eine Behandlungsphase als auch eine Prophylaxe – Phase. Gemäß Fachinformation ist die Anwendung von Apixaban, sofern eine Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE indiziert ist, nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit 2 x täglich Eliquis 5 mg oder einem anderen Antikoagulant, mit einer Dosierung von 2 x täglich 2,5 mg fortzusetzen oder zu initiieren.</p> <p>Anhand der Fachinformation von Apixaban lässt sich die prolongierte Sekundärprophylaxe nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit Apixaban von der Therapiephase bis zu 6 Monaten dahingehend unterscheiden, dass die Dosierung nach 6 Monaten Behandlung anzupassen ist (von zuvor 2 x täglich 5 mg auf 2 x täglich 2,5 mg). Da die AMPLIFY-Studie nur die Therapie mit Apixaban bis zu einer Dauer von 6 Monaten in einer Dosierung von 2 x täglich 5 mg untersuchte, lassen sich aus der Studie keine Aussagen für die Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban über eine weiterführende Prophylaxe über 6 Monate hinaus in der Dosierung 2 x täglich 2,5 mg ableiten. Deshalb wird unter b) die Therapiesituation der prolongierten Sekundärprophylaxe separat bewertet.</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)
Dossier Modul 4D, S. 68–69	<p>sechs Monate oder mehr, sondern eher über drei Monate. Im Anschluss daran soll dann unter Berücksichtigung des individuellen Risikos für Blutungen in Relation zum Rezidivrisiko für VTE (ggfs. unter Einbeziehung von Ultraschall-, D-Dimer und anderen Befunden) über die Weiterführung der Antikoagulation entschieden werden (10;11).</p> <p>Es ist somit nicht auszuschließen, dass ein Teil der Patienten in AMPLIFY nach aktuellen Leitlinienempfehlungen bzgl. der Dauer der Antikoagulation übertherapiert war.</p> <p>Subgruppen/Teilpopulationen</p> <p>Der pU betrachtet in seinem Dossier eine Reihe von Subgruppenmerkmalen, unter denen das IQWiG in seiner Dossierbewertung folgende als relevant betrachtet und weiter hinsichtlich des modifizierenden Effektes auf Nutzen und Schaden analysiert: Alter, Geschlecht, Art des Indexereignisses (TVT oder LE ± TVT), Ausmaß der TVT, Ausmaß der LE, BMI, Ethnie.</p> <p>Vom pU analysiert, medizinisch durchaus von Interesse, vom IQWiG aber nicht weiter betrachtet (zumindest nicht berichtet) werden Subgruppeneffekte bzgl. der geografischen Region, dem Vorliegen einer aktiven Krebserkrankung und dem Auftreten der VTE mit oder ohne Auslöser („provoziert“ oder „nicht provoziert“).</p> <p>Medizinisch sinnvoll gewesen wären des Weiteren Analysen bzgl. der Effektmodifikation durch weitere Merkmale für das Blutungsrisiko der</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)
	Patienten (wie z. B. in Scores wie dem HEMORR ₂ HAGES erfasst) und für weitere Risikofaktoren von VTE-Rezidiven, wie sie in der Literatur beschrieben sind (26).	
IQWiG Dos- sier- bewer- tung S.18– 20, 26– 28, 30– 32	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Bzgl. des Zusatznutzens</p> <p>Hinsichtlich der Mortalität sowie Morbidität (symptomatische nicht tödliche TVT, symptomatische nicht tödliche LE, symptomatische nicht tödliche TVT oder LE oder Tod) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und Enoxaparin/Warfarin.</p> <p>Als relevante Subgruppeneffekte bzgl. der Nutzenaspekte (nach Sensitivitätsanalysen und Interaktionstests des IQWiG mit Hinweisen oder Belegen für Interaktionen) ergaben sich bei einem</p> <p>BMI ≤ 28 kg/m²</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine signifikanten Unterschiede zwischen Apixaban und Enoxaparin/Warfarin bei symptomatischen nicht tödlichen TVT sowie bei symptomatischen nicht tödlichen TVT oder LE oder Tod • ein signifikant geringerer Nutzen von Apixaban gegenüber Enoxaparin/Warfarin bei symptomatischen nicht tödlichen LE (1,4 % vs. 0,4 %; RR 3,62 mit 95 % CI 1,35–9,71) 	<p><u>Morbidität</u></p> <p>Der primäre Endpunkt der AMPLIFY-Studie, eine Kombination aus symptomatischen rezidivierenden venösen Thromboembolien (VTE) oder VTE-bedingtem Tod, wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Wie auch schon bei dem Endpunkt Mortalität beschrieben, ist für die Nutzenbewertung die Gesamtmortalität von Relevanz. Folglich sollte diese in dem kombinierten Endpunkt umfasst sein. Deshalb wird ebenso der kombinierte Endpunkt aus symptomatischen rezidivierenden venösen Thromboembolien (VTE) oder kardiovaskuläre Mortalität nicht berücksichtigt. Für die als sinnvoll erachteten Kombinationsendpunkte „symptomatische nicht tödliche und tödliche TVT“ und „symptomatische nicht tödliche und tödliche LE“ liegen keine separaten Auswertungen 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)
	<p>BMI > 28 kg/m²</p> <ul style="list-style-type: none"> kein signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und Enoxaparin/Warfarin bei symptomatischen nicht tödlichen LE ein signifikant größerer Nutzen von Apixaban gegenüber Enoxaparin/Warfarin bei symptomatischen nicht tödlichen TVT (0,7 % vs. 1,7 %; RR 0,41 mit 95 % CI 0,19–0,90) sowie bei symptomatischen nicht tödlichen TVT oder LE oder Tod (2,4 % vs. 4,2 %; RR 0,56 mit 95 % CI 0,36–0,87). <p>Bzgl. des Schadens</p> <p>Zwischen Apixaban und Enoxaparin/Warfarin ist bzgl. der Adverse Events (AE) sowie der Serious Adverse Events (sAE) kein signifikanter Unterschied erkennbar.</p> <p>Spezifische AE waren unter Apixaban signifikant geringer gegenüber Enoxaparin/Warfarin:</p> <ul style="list-style-type: none"> schwere Blutungen: 0,6 % vs. 1,8 %; RR 0,31 mit 95 % CI 0,17–0,55 klinisch relevante nicht schwere Blutungen (v. a. vermehrtes Nasenbluten, Blutungen aus dem Harntrakt und vermehrte Hämatome unter Enoxaparin/Warfarin): 3,8 % vs. 8,0 %; RR 0,48 mit 95 % CI 0,38–0,60 schwere und klinisch relevante nicht schwere Blutungen: 4,3 % vs. 9,7 %; RR 0,44 mit 95 % CI 0,36–0,55 	<p><i>Kombinierter Endpunkt: symptomatische, rezidivierende VTE (nicht tödliche TVT oder nicht tödliche LE) oder Gesamtmortalität</i></p> <p>Dieser Wirksamkeitsendpunkt umfasst die Kombination aus symptomatischen rezidivierenden VTE (definiert als nicht-tödliche proximale TVT oder nicht-tödliche LE) oder Gesamtmortalität (Todesfälle mit allen Ursachen).</p> <p>Für den Endpunkt zeigt sich in der Gesamtbetrachtung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, deshalb ist für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin / Warfarin nicht belegt.</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)
	<ul style="list-style-type: none"> erhöhte Leberwerte (v. a. aufgrund häufigerer Anstiege der GPT bis zum Fünffachen der oberen Norm (bekannt unter VKA und klinisch meist ohne Relevanz/Folgen)): 6,1 % vs. 11,5 %; RR 0,53 mit 95 % CI 0,44–0,63. <p>Als Subgruppeneffekte bzgl. der Schadensaspekte (nach Sensitivitätsanalysen und Interaktionstests des IQWiG mit Hinweisen oder Belegen für Interaktionen) ergaben sich bei den Endpunkten schwere Blutungen, klinisch relevante nicht schwere Blutungen und SUE Hinweise für Effektmodifikationen durch Art des Indexereignisses (TVT oder LE ± TVT) und durch das anatomische Ausmaß der TVT bzw. LE. Diese Effektmodifikationen sind jedoch jeweils nur quantitativer Art (Ausmaß der Effekte) und erscheinen der AkdÄ insgesamt nicht bewertungsrelevant.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Effektmodifikation durch das Merkmal BMI ≤ 28 kg/m² oder BMI > 28 kg/m² erscheint aus klinischer wie auch aus pharmakologischer Sicht paradox und nicht ohne Weiteres erklärbar: Nach den Sensitivitätstests mit Hinweisen bzw. Belegen für eine Interaktion ist das Risiko für VTE-Rezidive unter der gleichen Apixaban-Dosis bei einem BMI ≤ 28 kg/m² <i>größer</i> als bei einem BMI > 28 kg/m² (relative Risiken für: symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität; symptomatische nicht-tödliche TVT; symptomatische, nicht-tödliche LE jeweils > 1 in einem Bereich von 1,09 bis 3,62) und bei einem BMI > 28 kg/m² <i>kleiner</i> als bei einem BMI ≤ 28 kg/m² (entsprechende relative</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>Risiken < 1 in einem Bereich von 0,41 bis 0,56). Dieser Befund scheint einer erwarteten Dosis-Wirkungs-Beziehung zu widersprechen. Allerdings ist der Befund konsistent über die drei VTE-Endpunkte und kaum als Zufallsbefund zu deuten (wie im EPAR diskutiert (28)). Eine mit steigendem BMI geringere Effektivität von Warfarin wäre rein theoretisch (Speicherung im Fettgewebe) vorstellbar, scheidet als Ursache jedoch auch aus, da die Warfarin-Dosierung nach den INR-Werten erfolgte (und Hinweise für eine schlechtere INR-Einstellung bei höherem BMI auch dem Modul 4 nicht zu entnehmen sind).</p> <p>Aus statistischer Sicht erscheint der Befund so robust, dass er trotz eines fehlenden Erklärungsmodells bei der Bewertung nicht zu ignorieren ist.</p>	
IQWiG Dos- sierbe- wer- tung S. 33– 37	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>A. Wahrscheinlichkeit</p> <p>Für die Bewertung von Apixaban in der Indikation der Fragestellung 1 liegt nur <i>eine</i> randomisierte Studie vor. Deswegen müssen nach den „Allgemeinen Methoden Version 4.1“ des IQWiG (29) für einen Beleg bei der Bewertung der Wahrscheinlichkeit von Effekten bestimmte Kriterien erfüllt sein müssen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. multizentrische Studie mit mindestens 10 Zentren 2. p-Wert des Effektschätzers < 0,001 3. konsistente Effekte über verschiedene Teilpopulationen 	<p>Für die Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen liegt in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen ein Zusatznutzen für Apixaban gegenüber Warfarin und Enoxaparin vor.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Apixaban 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. Ge-</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>4. konsistente Effekte über verschiedene Teilpopulationen für alle relevanten Endpunkte.</p> <p>Die ersten beiden Kriterien sind in dieser Bewertung für einige Endpunkte erfüllt. Die letzten beiden Punkte sieht das IQWiG ebenfalls als erfüllt an, weswegen es für einige Endpunkte einen Beleg für die beobachteten Effekten ausspricht. Bei der Bewertung der Konsistenz der Effekte über verschiedene Teilpopulationen beschränkt es sich jedoch allein auf die Analyse einer Effektmodifikation durch das Merkmal geografische Region.</p> <p>Dieses Vorgehen erscheint aus Sicht der AkdÄ arbiträr. Im Hinblick auf die beobachtete Reduktion schwerer und nicht schwerer aber klinisch relevanter Blutungen wäre von besonderem Interesse gewesen, ob sich die Reduktionen auch konsistent für verschiedene Teilpopulationen mit unterschiedlichen Blutungsrisiken zeigen lassen. Außerdem ist nicht klar erkennbar, wie viele Patienten mit einer Antikoagulation über sechs Monate möglicherweise „übertherapiert“ waren (s. o.) – und damit durch die zu lange Dauer der Antikoagulation ggf. sogar einem unnötig hohen Blutungsrisiko ausgesetzt waren.</p> <p>Aufgrund dieser Unsicherheiten sollte trotz des insgesamt auf Studienebene geringen Verzerrungspotenzials bei signifikanten Effekten für die Wahrscheinlichkeit maximal ein Hinweis abgeleitet werden. Bei der Übertragbarkeit der Ergebnisse für Apixaban ergeben sich zudem</p>	<p>gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen und eine nur moderate Verringerung von schwerwiegenden Nebenwirkungen.</p> <p>Eine Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens als beträchtlich ist nicht gerechtfertigt, da insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Überlebensdauer und keine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung erzielt wurde, die als bislang nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu werten wären.</p> <p>1. <u>Sekundärprophylaxe (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE) von rezidivierenden TVT bzw. LE bei Erwachsenen, für die eine weiterführende Antikoagulation angezeigt ist</u></p> <p>Für die Prophylaxe von rezidivierenden Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE) bei Erwachsenen gilt der Zusatznutzen</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>noch weitere Unsicherheiten durch den Komparator Warfarin, der gegenüber Phenprocoumon in Deutschland kaum eingesetzt wird (s. u.).</p> <p>B. Ausmaß</p> <p>Das IQWiG bewertet den geringeren bzw. größeren Nutzen von Apixaban gegenüber Enoxaparin/Warfarin und den geringeren Schaden von Apixaban in seinem Ausmaß als beträchtlich für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI ≤ 28 kg/m²: Hinweis für geringeren Nutzen von Apixaban auf Basis häufigerer symptomatischer nicht tödlicher LE. • BMI > 28 kg/m²: Anhaltspunkt für Zusatznutzen von Apixaban auf Basis seltenerer symptomatischer nicht tödlicher TVT. • BMI ≤ 28 kg/m² und BMI > 28 kg/m² (d. h. für alle Patienten): Hinweis bzw. Beleg für geringeren Schaden von Apixaban auf Basis seltenerer schwerer Blutungen und seltenerer klinisch relevanter nicht schwerer Blutungen. <p>Diese Einstufungen als beträchtlich gehen konform mit seiner Operationalisierung des Ausmaßes von Effekten auf Basis der <i>relativen</i> Effektstärken (29).</p> <p>Bei Betrachtung der absoluten Effektgrößen ergibt sich aus Sicht der AkdÄ jedoch für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI ≤ 28 kg/m²: Geringerer Nutzen von Apixaban bei symptomatischen nicht tödlichen LE (1,4 % vs. 0,4 %). 	<p>für Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonisten) als nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Für die Therapiesituation „Prophylaxe von rezidivierenden TVT bzw. LE bei Erwachsenen (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)“ hat der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vorgelegt, die einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Vitamin-K – Antagonisten) zulassen.</p> <p>Kombinierter Endpunkt: symptomatische, rezidivierende VTE (nicht tödliche TVT oder nicht tödliche LE) oder Gesamtmortalität</p> <p>Dieser Wirksamkeitsendpunkt umfasst die Kombination aus symptomatischen rezidivierenden VTE (definiert als nicht-tödliche proximale TVT oder nicht-tödliche LE) oder Gesamtmortalität (Todesfälle mit allen Ursachen).</p> <p>Für den kombinierten Endpunkt symptomatische, rezidivierende VTE (nicht tödliche TVT oder nicht tödliche LE) oder Gesamtmortalität zeigt sich in der Gesamtbetrachtung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, deshalb ist für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin / Warfarin nicht belegt.</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)
	<ul style="list-style-type: none"> • BMI > 28 kg/m²: Größerer Nutzen von Apixaban bei symptomatischen nicht tödlichen TVT (0,7 % vs. 1,7 %). • BMI ≤ 28 kg/m² und BMI > 28 kg/m² (d. h. für alle Patienten): Geringerer Schaden von Apixaban bei schweren Blutungen (0,6 % vs. 1,8 %) und bei den klinisch relevanten nicht schweren Blutungen (3,8 % vs. 8,0 %). <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Für einen BMI ≤ 28 kg/m² halten sich der kleinere Nutzen von Apixaban (+ 1 % symptomatische nicht tödliche LE) und der kleinere Schaden (schwere Blutungen –1 %) die Waage. Die geringere Inzidenz klinisch relevanter nicht schwerer Blutungen (–4,2 %) sollte (hier wird dem IQWiG zugestimmt) zu keiner grundsätzlichen Änderung dieser Bewertung führen, zumal es sich hierbei vorwiegend um Nasenbluten, Hämatome und Hämaturien handelt.</p> <p>Der Bewertung des IQWiG „fehlender Zusatznutzen“ bei einem BMI ≤ 28 kg/m² kann deshalb zugestimmt werden.</p> <p>Für einen BMI > 28 kg/m² summieren sich ein geringer Zusatznutzen (–1 % symptomatische nicht tödliche TVT) und ein gering kleinerer Schaden (–1,2 % schwere Blutungen) unter Apixaban gegenüber Enoxaparin/Warfarin. In der Summe ergibt sich bei diesen, möglicherweise in der klinischen Bedeutung als gleichwertig einzuschätzenden Effekten ein Plus auf Seiten von Apixaban von lediglich gut 2 %. (Für</p>	<p>Des Weiteren liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal BMI Kategorie I vor (Interaktionstest p = 0,072). Diese Effektmodifikation durch das Merkmal BMI Kategorie I trifft auch für die Endpunkte symptomatische nicht tödliche TVT und symptomatische nicht tödliche LE zu.</p> <p>Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) adressiert im öffentlichen Bewertungsbericht zu Apixaban die aufgrund der Subgruppenanalyse hinsichtlich des Merkmals BMI festgestellte Interaktion. Auch wenn aus statistischer Sicht der Befund robust erscheint, ist jedoch ein medizinischer Kausalzusammenhang zwischen den beobachteten Studienergebnissen und dem erwarteten pharmakologischen Effekt von Apixaban anhand der vorliegenden Daten nicht plausibel begründbar, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die höchste Konzentration von Apixaban bei Patienten mit einem niedrigeren BMI erreicht wird, während die VKA-Dosierung durch die INR-Titration anhand des Körpergewichts angepasst wird. Weiterhin sind die Effektmodifikationen hauptsächlich bei einer Art der Kategorisierung des BMI auffällig. Sowohl bei Anwendung der BMI-Kategorisierung gemäß Kriterien der WHO (BMI Kategorie II: 25 kg/m²; 25-29,9 kg/m²; 30-34,9 kg/m²; < 35 kg/m²) als auch bei der kategorialen Betrachtung nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 - < 100 kg, ≥ 100 kg) sind diese Ergebnisse nicht in diesem Ausmaß festzustellen.</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 klinisch relevanten nicht schweren Blutungen gilt hier wie oben, dass sie die grundsätzliche Bewertung nicht ändern.)</p> <p>Der Bewertung des IQWiG „beträchtlicher Zusatznutzen“ bei einem BMI > 28 kg/m² kann deshalb in diesem Punkt <u>nicht</u> zugestimmt werden. In der Summe ist der Zusatznutzen bei einem BMI > 28 kg/m² als <u>gering</u> zu bezeichnen.</p> <p>Für Fragestellung 2 hat der pU keine relevanten Daten eingereicht. Somit gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt.</p>	<p>Deshalb werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Effektmodifikationen durch das Merkmal BMI für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht weitergehend berücksichtigt.</p>
	<p><u>Zusammenfassende Bewertung für Fragestellung 1</u></p> <p>Bei der Gesamtbewertung sollten noch mögliche Unsicherheiten durch Verwendung von Warfarin statt Phenprocoumon als Komparator erwogen werden. Randomisierte Vergleiche mit klinischen Endpunkten von Warfarin gegenüber Phenprocoumon sind für die zu bewertende Indikation Therapie von VTE nicht bekannt. Ob die bekannten pharmakologischen Unterschiede (vor allem bzgl. der Wirkdauer und Interaktionen) klinisch relevant sind, kann deshalb nicht sicher beurteilt werden.</p> <p>Kleinere vergleichende Beobachtungsstudien zeigen Anhalte dafür, dass eine orale Antikoagulation mit Phenprocoumon gegenüber Warfarin zu stabileren Einstellungen mit einem größeren Anteil der INR-Werte im therapeutischen Bereich (TTR) führt (30;31). Zwar waren in der AMPLIFY-Studie die Ergebnisse nicht von den in den Zen-</p>	<p>Für die Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen liegt in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen ein Zusatznutzen für Apixaban gegenüber Warfarin und Enoxaparin vor.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Apixaban 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 handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen und eine nur moderate Verringerung von schwerwiegenden Nebenwirkungen.</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>tren erreichten TTR-Werten abhängig. In einer der Studien wird jedoch auch eine höhere Blutungsrate unter Warfarin im Vergleich zu Phenprocoumon berichtet (31).</p> <p>Definitive Schlüsse sind aus diesen Daten nicht abzuleiten. Sie verringern jedoch auch nicht die berechnete Restunsicherheit bei der Übertragung der Studienergebnisse von Apixaban gegenüber Warfarin auf einen Vergleich Apixaban versus Phenprocoumon.</p>	<p>Eine Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens als beträchtlich ist nicht gerechtfertigt, da insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Überlebensdauer und keine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung erzielt wurde, die als bislang nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu werten wären.</p>
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus dem Dargestellten ergibt sich als zusammenfassende Bewertung und im zweiten Punkt in Abweichung von der Bewertung durch das IQWiG für Fragestellung 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ein fehlender Zusatznutzen bei einem BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ - ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen bei einem BMI $> 28 \text{ kg/m}^2$. <p>Die Anmerkungen bezüglich der ZVT bittet die AkdÄ zu beachten (s. o.).</p> <p>Für Fragestellung 2 stimmt die AkdÄ der Bewertung durch das IQWiG zu: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen</p>

Literaturverzeichnis

1. Hach-Wunderle V: Epidemiologische Aspekte zur Venenthrombose und Lungenembolie. Medwelt 1997; 48: 45-47.
2. White RH: The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation 2003; 107: 14-18.
3. Robert-Koch-Institut (RKI): Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Themenheft: Venenerkrankungen der Beine: https://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_pruef_verweise?p_uid=gast&p_aid=52308911&p_fid=11971&p_ftyp=TXT&p_pspkz=D&p_sspkz=&p_wsp=&p_vtrau=4&p_hlp_nr=2&sprache=D&p_sprac_hkz=D&p_lfd_nr=47&p_news=&p_modus=2&p_window=&p_janein=J#Kap3.1. Heft 44, Berlin, Mai 2009.
4. Kahn SR, Shrier I, Julian JA et al.: Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 2008; 149: 698-707.
5. Prins MH, Marchiori A: Risk of recurrent venous thromboembolism--expanding the frontier. Thromb Haemost 2002; 87: 1-3.
6. Heit JA: The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. J Thromb Thrombolysis 2006; 21: 23-29.
7. Kahn SR, Shbaklo H, Lamping DL et al.: Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis. J Thromb Haemost 2008; 6: 1105-1112.
8. Strijkers RH, Cate-Hoek AJ, Bukkems SF, Wittens CH: Management of deep vein thrombosis and prevention of post-thrombotic syndrome. BMJ 2011; 343: d5916.
9. Castellucci LA, Cameron C, Le GG et al.: Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2014; 312: 1122-1135.
10. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al.: Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141: e419S-e494S.
11. Nicolaidis AN, Fareed J, Kakkar AK et al.: Prevention and treatment of venous thromboembolism--International Consensus Statement. Int Angiol 2013; 32: 111-260.
12. Bayer Pharma AG: Fachinformation "Xarelto® 15 mg Filmtabletten". Stand: Dezember 2011.
13. Bayer Pharma AG: Fachinformation "Xarelto® 20 mg Filmtabletten". Stand: Dezember 2011.
14. Bayer Pharma AG: Fachinformation "Xarelto® 20 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2014.
15. Bayer Pharma AG: Fachinformation "Xarelto® 15 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2014.
16. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al.: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010; 363: 2499-2510.

17. Buller HR, Prins MH, Lensin AW et al.: Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287-1297.
18. Boehringer Ingelheim International GmbH: Fachinformation "Pradaxa® 150 mg Hartkapseln". Stand: Juni 2014.
19. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al.: Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342-2352.
20. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ et al.: Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129: 764-772.
21. Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV et al.: Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med* 2007; 146: 211-222.
22. Boutitie F, Pinede L, Schulman S et al.: Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* 2011; 342: d3036.
23. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al.: Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799-808.
24. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al.: Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699-708.
25. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa: Fachinformation "Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2014.
26. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S: Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet* 2010; 376: 2032-2039.
27. Wells PS, Forgie MA, Rodger MA: Treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2014; 311: 717-728.
28. European Medicines Agency (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/WC500173870.pdf. Procedure No. EMEA/H/C/002148/II/0014/G, Doc.Ref.: EMA/478338/2014. London, 26. Juni 2014.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Allgemeine Methoden - Version 4.1: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf. Köln, 28. November. 2013.
30. 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.
31. Leiria TL, Pellanda L, Miglioranza MH et al.: [Warfarin and phenprocoumon: experience of an outpatient anticoagulation clinic]. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94: 41-45.

6.3 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Datum	02. Dezember 2014
Stellungnahme zu	Apixaban / Eliquis®
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Jan Beyer-Westendorf für die Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die zu bewertende Indikation „Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen“ und die zu bewertende Apixaban-Dosierung „2-mal täglich 10 mg für 7 Tage, gefolgt von 2 x tgl. 5 mg“ wurde gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie NMH/VKA geprüft und für den Endpunkt „symptomatische nicht tödliche TVT“ ein beträchtlicher Zusatznutzen bei Patienten mit BMI ≥ 28 kg/m² festgestellt, während für den Endpunkt „symptomatische nicht tödliche LE“ für Patienten mit einem BMI > 28 kg/m² kein Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban gefunden wurde.</p> <p>Demgegenüber wird bei Patienten mit einem BMI von ≤ 28 kg/m² für den Endpunkt „symptomatische nicht tödliche TVT“ kein Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin gefunden, während für den Endpunkt „symptomatische nicht tödliche LE“ für Patienten mit einem BMI ≤ 28 kg/m² ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin gefunden wird.</p> <p>Seitens der Sicherheit wird vom IQWiG für den Endpunkt „größere Blutungen“ ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Apixaban festgestellt sowie ein Beleg für einen geringeren Schaden von Apixaban für den Endpunkt „klinisch relevante nicht größere Blutungen“</p> <p>Das IQWiG konstatiert auf Seite 8: „Das Therapieziel von Apixaban im neuen Anwendungsgebiet ist die Behandlung von TVT und LE sowie die Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.“</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Daher führt der geringere Schaden von Apixaban, der bei den Blutungsendpunkten beobachtet wird, in der Gesamtbetrachtung nicht zu einem Zusatznutzen von Apixaban. Insgesamt ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit einem BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ und weiter: „Insgesamt ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem Ausmaß beträchtlich für Patienten mit einem BMI $> 28 \text{ kg/m}^2$“.</p> <p>Die von IQWiG herausgearbeiteten Wirksamkeitsunterschiede über die Subgruppen verschiedener BMI-Kategorien sind aus Sicht der DGA aus mehreren Gründen nur von eingeschränkter klinischer Bedeutung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Bewertung der BMI-Subgruppen basiert jeweils nur auf einer sehr niedrigen absoluten Zahl an Endpunkten innerhalb der BMI-Kategorien, so dass eine statistische Aussage auf Basis dieser Eventraten zurückhaltend erfolgen muss - Epidemiologische Studien zeigen, dass die Komplikationsraten hinsichtlich tödlicher VTE-Rezidive und tödlicher Blutungen vor allem bei untergewichtigen Patienten höher und zu relevanten Ko-Morbiditäten assoziiert sind (Patienten mit BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ eine erhöhte Prävalenz für Malignom, Immobilisation und Niereninsuffizienz) [1], während die Unterschiede für Eventraten und Begleiterkrankungen in den Subgruppen BMI 25-30 kg/m^2 und BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ nicht signifikant sind. - Die vom IQWiG vorgenommene Unterteilung des BMI ($>$ oder $<$ 28 kg/m^2) muss hinterfragt werden, da sie nicht der WHO-Einteilung entspricht (u.a. $<25 \text{ kg/m}^2$; 25-29,9 kg/m^2; 30-34,9 kg/m^2; $<$ 	<p>Des Weiteren liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal BMI Kategorie I vor (Interaktionstest $p = 0,072$). Diese Effektmodifikation durch das Merkmal BMI Kategorie I trifft auch für die Endpunkte symptomatische nicht tödliche TVT und symptomatische nicht tödliche LE zu.</p> <p>Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) adressiert im öffentlichen Bewertungsbericht zu Apixaban die auf Grund der Subgruppenanalyse hinsichtlich des Merkmals BMI festgestellte Interaktion. Auch wenn aus statistischer Sicht der Befund robust erscheint, ist jedoch ein medizinischer Kausalzusammenhang zwischen den beobachteten Studienergebnissen und dem erwarteten pharmakologischen Effekt von Apixaban anhand der vorliegenden Daten nicht plausibel begründbar, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die höchste Konzentration von Apixaban bei Patienten mit einem niedrigeren BMI erreicht wird, während die VKA Dosisierung durch die INR Titration anhand des Körpergewichts angepasst wird. Weiterhin sind die Effektmodifikationen hauptsächlich bei einer Art der Kategorisierung des BMI auffällig. Sowohl bei Anwendung der BMI Kategorisierung gemäß Kriterien der WHO (BMI Kategorie II: 25 kg/m^2; $25-29,9 \text{ kg/m}^2$; $30-34,9 \text{ kg/m}^2$; $< 35 \text{ kg/m}^2$) als auch bei der kategorialen Betrachtung nach Körpergewicht ($\leq 60 \text{ kg}$, $> 60 < 100 \text{ kg}$, $\geq 100 \text{ kg}$) sind diese Ergebnisse nicht in diesem Ausmaß festzustellen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>35 kg/m²). Unter Verwendung dieser Einteilung zeigt sich für den kombinierten Endpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ und fast alle weiteren Wirksamkeitsendpunkte auch für Patienten im Bereich BMI < 25 kg/m² oder 25-28 kg/m² kein geringerer Nutzen für Apixaban (Modul 4; S. 256; S. 276; S. 298; S. 314; S. 325; S. 334; S. 343). Lediglich für den Endpunkt „Symptomatische nicht-tödliche LE“ zeigt sich für Patienten mit einem BMI < 30 kg/m² ein mögliches Signal zu Ungunsten von Apixaban, allerdings auf Basis sehr niedriger Eventraten und sehr weiter Konfidenzintervalle (Modul 4; S. 355). Gleichzeitig zeigt sich bei Verwendung der WHO-Klassifikation, dass insbesondere für den Sicherheitsendpunkt „Schwere Blutung“ auch für die Patienten im Bereich BMI < 25 kg/m² oder 25-28 kg/m² durch Apixaban eine aus klinischer Sicht relevante relative Risikoreduktion um 60% erreicht werden konnte (Modul 4; S. 374).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für den auch als „klinischer Nettonutzen“ bezeichneten und sehr alltagsrelevanten Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ zeigt sich konsistent über alle verwendeten BMI-Klassifikationen und –Subgruppen eine erhebliche relative Risikoreduktion durch Apixaban, welche für Patienten im Bereich BMI < 25 kg/m² oder 25-28 kg/m² zwar nicht statistisch signifikant war, aber mit einer OR von 0,75 bzw. 0,82 verdeutlicht, dass diese Patientengruppen zumindest keinen Nachteil durch eine Apixabantherapie erfahren. <p>Zusammenfassen sieht die DGA nach eingehender Bewertung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen keine relevante klinische Bedeutung der auf niedrigen absoluten Ereigniszahlen basierenden</p>	<p>Deshalb werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Effektmodifikationen durch das Merkmal BMI für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht weitergehend berücksichtigt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier neben der Gesamtmortalität (alle Todesursachen) Auswertungen für kardiovaskuläre Mortalität und VTE-bedingten Tod dar. Separate Auswertungen für tödliche TVT und tödliche LE liegen nicht vor.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wird nicht die Mortalität aufgrund spezifischer Todesursachen sondern die Gesamtmortalität relevant erachtet.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für diesen Endpunkt ist ein Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin / Warfarin nicht belegt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unterschiede im Zusatznutzen zwischen den Subgruppen BMI > 28 kg/m² und < 28 kg/m².</p> <p>Für die zu bewertende Indikation „Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)“ und die zu bewertende Apixaban-Dosierung „2-mal täglich 2,5 mg“ wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie „VKA“ festgelegt. In der Folge erfolgte durch das IQWiG keine Nutzenbewertung, da durch den Hersteller von Apixaban keine Daten in dieser Indikation gegen VKA vorgelegt wurden.</p> <p>Aus Sicht der DGA ist in dieser Fragestellung die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht korrekt gewählt. Hintergrund ist vermutlich die unter 2.1/Fragestellung aufgeführte und aus Sicht der DGA etwas irreführende Formulierung: <i>„Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie besteht zur Initial-Behandlung einer TVT bzw. LE aus niedermolekularen Heparinen (NMH) und für die (parallel einzuleitende) Sekundärprophylaxe rezidivierender TVT bzw. LE aus einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA)“</i>. Korrekt ist, dass neben der Akutbehandlung (sogenannte „Initialphase“, hier im Vergleichsarm mit niedermolekularem Heparin und im Studienarm mit eskalierter Apixabandosis 2 x 10 mg) sich eine „Phase der Sekundärprophylaxe“ anschließt, welche im Therapiestandard durch die parallel zur NMH-Gabe beginnende VKA-Gabe erfolgt. Der Begriff „Sekundärprophylaxe“ betrifft demnach die Phase von etwa 10 Tagen nach Diagnosestellung der TVT/LE bis etwa 3-6 Monate danach [2, 3]. Für diese Phase ist die VKA-Therapie die korrekte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>An diese Phase der Sekundärprophylaxe anschließend erfolgt entsprechend den geltenden Empfehlungen [2, 3] bei ausgewählten Patienten</p>	<p>Insbesondere für die Behandlungsdauer von länger als 6 Monaten, wird vorausgesetzt, dass die Patienten ein erhöhtes Risiko für rezidivierende TVT und LE aufweisen und eine weiterführende medikamentöse Prophylaxe erforderlich ist. Für diese Patienten kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie Vitamin-K-Antagonisten in Frage.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde das therapeutische Problem dargestellt, dass nach Abschluss einer 6-monatigen antikoagulatorischen Behandlung abzuwägen ist, inwieweit der Nutzen einer verlängerten oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten durch die damit verbundenen Risiken, insbesondere Blutungen, aufgehoben und nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und Einschätzung des Arztes bei Patienten mit einem verbleibenden Risiko für das Wiederauftreten thromboembolischer Ereignisse eine Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos nicht fortgeführt werden kann.</p> <p>Diese Abwägung setzt eine patientenindividuelle Beurteilung der Erkrankungssituation voraus. Eine generalisierbare Abgrenzbarkeit der Patientengruppe aufgrund der genannten Kriterien, insbesondere hinsichtlich einer Indikationsstellung für oder gegen eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten, ist nicht gegeben.</p> <p>Von einer separaten Betrachtung dieser Patientenpopulation wird deshalb abgesehen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit einem erhöhten Rezidivrisiko eine „Phase der <u>verlängerten</u> Sekundärprophylaxe“, während bei Patienten mit niedrigem Risiko ein ersatzloses Absetzen der Antikoagulation erfolgt. Insofern ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für die Phase der Sekundärprophylaxe (längstens bis Monat 6) nicht gleichzusetzen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Phase der <u>verlängerten</u> Sekundärprophylaxe (über Monat 6 hinaus) [2, 3].</p> <p>Am Übergang von der Sekundärprophylaxe zur verlängerten Sekundärprophylaxe ist im Alltag eine große Unsicherheit der Behandler zu verzeichnen, inwieweit der Nutzen einer verlängerten oralen Antikoagulation (Verhinderung einer neuen VTE) nicht durch die Risiken (im Wesentlichen das Blutungsrisiko) aufgehoben wird. Als Folge dieser Unsicherheit wird zumeist entgegen der leitliniengerechten Empfehlung zur risikoadaptierten Individualentscheidung die orale Antikoagulation in aller Regel spätestens nach Abschluss der Phase der Sekundärprophylaxe ersatzlos beendet [4]. Also erfolgt im Alltag bewusst keine konsequente Anwendung einer verlängerten Sekundärprophylaxe. Eine internationale multizentrische Registerstudie demonstrierte kürzlich an über 40.000 „real- world“- VTE-Patienten, dass diese Unsicherheit berechtigt ist. Die Autoren konnten zeigen dass die hohe Sterblichkeit einer Rezidiv-VTE (12,1%) von der Sterblichkeit im Falle einer schweren Blutung (19,7%) deutlich übertroffen wurde [5]. Die Autoren konnten ebenfalls demonstrieren, dass die Sterblichkeit für VTE- Rezidive in den ersten 6 Monaten der VTE-Therapie kontinuierlich abnahm, während die Sterblichkeit für schwere Blutungen konstant hoch blieb. In dieser großen Kohorte von Alltagspatienten mit VTE lag die mediane Dauer der oralen Antikoagulation bei 6 Monaten, was erneut verdeutlicht, dass das Konzept der verlängerten Sekundärprophylaxe im Alltag nicht ausreichend umgesetzt wird.</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. Jan Beyer-Westendorf für die Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der jüngeren Vergangenheit haben gleich 3 Studien ein orales Antikoagulans in der verlängerten Sekundärprophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE) evaluiert – konsistent unter Verwendung von Placebo als Kontrolle [6-8]. Für den direkten F-Xa-Hemmer Rivaroxaban konnte kürzlich eine Kosteneffektivität in der verlängerten Sekundärprophylaxe nachgewiesen werden [9].</p> <p>Folglich war es sinnvoll und notwendig, für eine Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban in der Phase der verlängerten Sekundärprophylaxe gegen die im Alltag zumeist angewendete Vorgehensweise („ersatzloses Absetzen“), folglich Placebo zu testen.</p> <p>Der für die Alltagsanwendung neuartige Ansatz der AMPLIFY-EXTENSION Studie [8] hat dabei erstmals neben der Weiterführung der Therapedosis (Apixaban 2 x 5 mg) vs. Placebo einen dritten Therapiearm untersucht, in welchem eine Prophylaxedosis (Apixaban 2 x 2,5 mg) untersucht wurde. Die Ergebnisse dieser Studie sind für die Behandlung von Tausenden von Patienten in Deutschland hochrelevant:</p> <ul style="list-style-type: none">- Konsistent mit der RESONATE-Studie (Dabigatran vs. Placebo; [7]) und EINSTEIN-EXTENSION (Rivaroxaban vs. Placebo; [6]) konnte gezeigt werden, dass ein ersatzloses Absetzen bei den für die Studienteilnahme sorgfältig ausgewählten Patienten ein inakzeptabel hohes Rezidivrisiko für VTE (im Fall der AMPLIFY-EXTENSION-Studie 8.8% im Placebo-Arm) besteht.- Dieses konnte durch Gabe von Apixaban erheblich reduziert werden (1,7% für Apixaban 2 x 5 mg und 1,7% für Apixaban 2 x 2,5 mg; number-needed-to-treat = 13)	

Stellungnehmer: PD Dr. Jan Beyer-Westendorf für die Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">- Gleichzeitig war zwar die Gabe von Apixaban 2 x 5 mg gegenüber Placebo mit einer erhöhten Blutungsrate für schwere/NMCR-Blutungen assoziiert, gleichzeitig lag die Rate an Blutungskomplikationen für die hocheffektive Dosis von 2 x 2,5 mg auf Placeboniveau (3,0 vs. 2,3%; Unterschied nicht signifikant).- Eine Analyse der Gesamtsterblichkeit für Apixaban 2 x 5 mg zeigt einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil (RR 0,29; 95%-CI 0,10; 0,88) und für Apixaban 2 x 2,5 mg (RR 0,49; 95%-CI 0,20; 1,21) (Modul 4; S. 138). Für den Endpunkt der kardiovaskulären Sterblichkeit war die relative Risikoreduktion noch ausgeprägter, ohne jedoch für die Dosierung Apixaban 2 x 2,5 mg statistische Signifikanz zu erreichen (RR 0,31; 95%-CI 0,09; 1,11). <p>Somit konnte in der AMPLIFY-EXTENSION-Studie erstmals demonstriert werden, dass eine verlängerte Sekundärprophylaxe hocheffektiv bzgl. der Verhinderung rezidivierender symptomatischer thromboembolischer Ereignisse durch eine Weiterführung einer oralen Antikoagulation in therapeutisch dosierter, aber auch in prophylaktisch dosierter Antikoagulation erfolgen kann. Gleichzeitig geht dieser effektive Schutz in der verlängerten Sekundärprophylaxe mit Apixaban 2 x 2,5 mg mit einem Blutungsrisiko auf Placeboniveau einher.</p> <p>Vor dem Hintergrund der oben dargelegten klinischen Situation ist es für die DGA nicht nachvollziehbar, warum für die Phase der <u>verlängerten Sekundärprophylaxe</u> VKA und nicht Placebo als zweckmäßige Vergleichstherapie angesetzt und damit (mangels Evidenz) keine Nutzenbewertung der Substanz in dieser wichtigen Indikation ermöglicht wurde.</p> <p>Angesichts der medizinischen Tragweite der Ergebnisse der AMPLIFY-EXTENSION-Studie und der herausragenden Risiko-Nutzen-Bilanz der Prophylaxedosis von Apixaban 2 x 2,5 mg in dieser Indikation ist der aus</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. Jan Beyer-Westendorf für die Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Wahl der Vergleichssubstanz resultierende Verzicht auf eine fundierte Nutzenbewertung aus Sicht der Fachgesellschaft nicht nachvollziehbar.</p> <p>Die Verfahrensordnung des G-BA sieht vor, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der 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).</p> <p>Aus Sicht der DGA liegt aus den oben angeführten Gründen ein derartiger Sachverhalt vor, so dass für die zu prüfende Indikation „Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)“ anstelle eines Vitamin-K-Antagonisten jetzt Placebo (bzw. „keine Antikoagulation“) als zweckmäßige Vergleichstherapie untersucht werden muss. Gleichzeitig sollte die Indikation in der Nomenklatur der in der nationalen und internationalen Fachliteratur etablierten Formulierung „verlängerte Sekundärprophylaxe“ angepasst werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die DGA regt daher an, das IQWiG mit einer Nutzenbewertung für Apixaban 2 x 2,5 in der Indikation „verlängerte Sekundärprophylaxe nach TVT/LE“ zu beauftragen unter Verwendung von Placebo als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Jan Beyer-Westendorf für die Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Seite, Zeile		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4 Zeile 14-20	<p>Anmerkung:</p> <p>Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie besteht zur Initial-Behandlung einer TVT bzw. LE aus niedermolekularen Heparinen (NMH) und für die (parallel einzuleitende) Sekundärprophylaxe rezidivierender TVT bzw. LE aus einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA).</p> <p>Formal ist darauf hinzuweisen, dass das in den Zulassungsstudien verwendete niedermolekulare Heparin Enoxaparin in Deutschland zur Behandlung der tiefen Venenthrombose ohne und mit Lungenarterienembolie zugelassen ist, aber nicht explizit zur Behandlung der Lungenarterienembolie, welche durchaus ohne begleitende tiefe Venenthrombose auftreten kann. Aus klinischer Sicht und aus Sicht der DGA stellt dieser Punkt eine Formalie ohne inhaltliche Auswirkung auf die Nutzenbewertung von Apixaban durch das IQWiG dar. Gleichwohl soll darauf hingewiesen werden, dass der in der Nutzenbewertung vom 01.12.2014 unter Punkt 2.1/Fragestellung verwendete Passus „Für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist zu beachten, dass NMH für diese Indikationen zugelassen sein sollen...“ für Patienten mit tiefer Venenthrombose erfüllt wird, aber für die Subgruppe von Patienten mit isolierter LE für Enoxaparin streng genommen nicht erfüllt ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die DGA schlägt vor in der Bewertung darauf hinzuweisen, dass aus medizinisch-klinischer Sicht kein Zweifel daran besteht, dass die für</p>	<p>In der Gesamtsicht der Evidenzlage wird die vorhandene Datenlage zu Dabigatran und Rivaroxaban bislang noch als unzureichend bewertet. Es liegen derzeit noch nicht ausreichend Erfahrungswerte im Vergleich zu anderen Arzneimitteln für dieses Anwendungsgebiet vor.</p> <p>Aufgrund des erhöhten Risikos von Heparin-induzierten Thrombozytopenien vom allergischen Typ (HIT-II) bei Anwendung von unfraktionierten Heparinen werden diese nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.</p> <p>Nieder-molekulare Heparine und Vitamin-K-Antagonisten werden aufgrund des umfangreichen direkt vergleichenden Evidenzkörpers für diese Wirkstoffklassen als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.</p> <p>Im zu bewertenden Anwendungsgebiet werden niedermolekulare Heparine nur für die initiale Behandlungsphase gemäß Zulassung eingesetzt. Die Sekundärprophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten wird parallel, gemäß Fachinformation, eingeleitet.</p>

Seite, Zeile		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten mit tiefer Venenthrombose mit und ohne Lungenembolie gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie NMH/VKA und die daraus resultierende Nutzenbewertung auch unter Berücksichtigung der Zulassung von Enoxaparin auch auf Patienten mit isolierter nicht hämodynamisch relevanter Lungenembolie übertragen werden kann.</p>	
<p>S. 6 Zeilen 6-10 S. 24 ff</p>	<p>Anmerkung: Das IQWiG verwendet „größere“ Blutungen als Übersetzung des englischen Studienendpunktes „major bleeding“. Die DGA möchte darauf hinweisen, dass „größere Blutung“ der Übersetzung nicht gerecht wird, da es sich bei dieser Klassifikation um „schwere Blutungen“ handelt. Gemäß der Bewertung zu Grunde liegenden Studien waren „major bleedings“ definiert nach der International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH): Schwere Blutung ist definiert als offene Blutung, welche:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mit einem Abfall des Hämoglobinwertes um mindestens 2g/l einhergeht - Zur Transfusion von mindestens 2 Erythrozytenkonzentraten führt - Ein kritisches Organsystem betrifft (intrakraniell, intraspinal, intraokular, perikardial, intraartikulär, intramuskulär mit Kompartmentsyndrom, retroperitoneal) oder - Tödlich verläuft (Blutung als unmittelbare Todesursache oder direkt zu einem tödlichen Verlauf beitragend) 	<p>Schwere Blutungen, Schwere Blutungen waren in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis“ definiert als eine klinisch akute Blutung, die von einem oder mehreren Kriterien definiert waren: einem Hämoglobinabfall ≥ 2 g/dL, Transfusion von zwei oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentrat, Blutungen, welche in einem kritischen Organsystem auftraten oder Blutungen mit tödlichem Ausgang. Für den Endpunkt schwere Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis für einen geringeren Schaden von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin/Warfarin. Schwere Blutungen traten im Apixaban-Arm signifikant seltener auf als in der Vergleichsgruppe. (0,6% vs. 1,8%; ARR 1,2 %; RR 0,31 [0,17; 0,55]). Schwere Blutungen sind als schwerwiegende Nebenwirkung einzuordnen. Jedoch handelt es sich bei der durch die Behandlung mit Apixaban erzielte absolute Risikoreduktion für diesen Endpunkt von 1,2 % um eine im Ausmaß nicht relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen, sodass anhand der Größenordnung des Effektes für diesen Endpunkt kein beträchtlicher Zusatznutzen abzuleiten ist.</p>

Seite, Zeile		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insofern steht zu befürchten, dass die ungenaue Übersetzung in „größere Blutung“ die erhebliche klinische Bedeutung einer „major bzw. schweren Blutung“ nicht angemessen reflektiert. Angesichts der Tatsache, dass das IQWiG gerade für diesen klinisch herausragend wichtigen Endpunkt einen Nutzen für Apixaban herausarbeiten konnte, sollte der G-BA berücksichtigen, dass es sich dabei um schwerwiegende Blutungen gemäß der oben aufgeführten Kriterien handelt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die DGA schlägt vor, in der abschließenden Bewertung den Endpunkt „größere Blutung“ durch die wissenschaftlich und klinisch etablierte Bezeichnung „schwere Blutung“ zu ersetzen. Gleichmaßen möchte die DGA anregen, die Endpunkt-Kategorie „klinisch relevante nicht größere Blutung“ durch den etablierten Begriff der „klinisch relevante nicht schweren Blutung“ zu ersetzen.</p>	<p>Für die Vermeidung schwerer Blutungen wird ein Zusatznutzen von Apixaban festgestellt, dessen Ausmaß als gering bewertet wird.</p> <p>klinisch relevante nicht schwere Blutungen</p> <p>Klinisch relevante nicht schwere Blutungen waren in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)“ definiert als eine klinisch akute Blutung, die beispielsweise von einem oder mehreren Kriterien begleitet wurde: jegliche Blutung, die die Hämodynamik beeinflusst, jegliche Blutung, die zur Hospitalisierung führt, Nasenbluten (Epistaxis), Zahnfleischbluten, das spontan auftritt etc.</p> <p>Klinisch relevante nicht schwere Blutungen traten unter Apixaban seltener als unter Warfarin auf (3,8 % vs. 8,0 %; ARR 4,2 %; RR 0,48 [0,38; 0,60]).</p> <p>Für den Endpunkt klinisch relevante nicht schwere Blutungen ergibt sich ein geringerer Schaden von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin.</p> <p>Da es sich um die Verringerung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen handelt, wird für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen von Apixaban festgestellt, dessen Ausmaß als gering bewertet wird.</p>
S. 14, Zeile 8 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>In die AMPLIFY-Studie [10] wurden vorwiegend Patienten mit idiopathischer (ungetriggert) TVT/LE eingeschlossen. Patienten mit eindeutig getriggert TVT/LE waren folglich überwiegend ausgeschlossen, so dass Patienten mit TVT/LE in Folge einer größeren</p>	<p>Patienten mit transienten Risikofaktoren (z. B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung), für die möglicherweise eine kürzere Therapiedauer mit Apixaban (mindestens 3 Monate) angezeigt wäre, wurden in der AMPLIFY-Studie nicht untersucht. Es liegen keine Daten für diese Patientenpopulation vor.</p>

Seite, Zeile		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Operationen/Traumata nicht in der AMPLIFY-Studie abgebildet werden. Folglich wurden auch Patienten ausgeschlossen bei denen nach größeren Operationen/Traumata ein erhöhtes Blutungsrisiko bestanden hat. Auch wenn diese Überlegung keinen direkten Einfluss auf die Nutzenbewertung hat (Effekt mit Auswirkung in beiden Behandlungsarmen) sollte die Bewertung durch den G-BA diese Patientenselektion berücksichtigen</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die DGA regt an, in der abschließenden Bewertung darauf hinzuweisen, dass Patienten mit venösen Thromboembolien in Folge von größeren Operationen/Traumata durch die AMPLIFY-Daten nur unzureichend abgedeckt werden.</p>	
S. 24 ff Tab. 15	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG deutet auf einen Einfluss des BMI auf die Wirksamkeitsendpunkte hin. Während für Patienten mit einem BMI > 28 kg/m² ein Zusatznutzen für TVT-Patienten (nicht aber für LE-Patienten) festgestellt wird, wird für Patienten mit einem BMI < 28 kein Zusatznutzen für Apixaban (TVT) bzw. ein geringerer Nutzen (LE) festgestellt. Auffällig ist dabei, dass die unter 2.3.2.2. aufgeführten BMI-Kategorien eine detaillierte Aufschlüsselung im supranormalen Bereich haben, aber nur in Kategorie II eine separate Aufschlüsselung im subnormalen Bereich (BMI < 25 kg/m²) aufgeführt wurde. In der Folge wird auf das Risiko-Nutzenverhältnis für die Kategorie BMI 25-28 kg/m² und < 25 kg/m² nicht weiter eingegangen, so dass die klinische Bewertung der Befunde erschwert wird. Da Patienten mit einem subnorma-</p>	<p>Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) adressiert im öffentlichen Bewertungsbericht zu Apixaban die aufgrund der Subgruppenanalyse hinsichtlich des Merkmals BMI festgestellte Interaktion. Auch wenn aus statistischer Sicht der Befund robust erscheint, ist jedoch ein medizinischer Kausalzusammenhang zwischen den beobachteten Studienergebnissen und dem erwarteten pharmakologischen Effekt von Apixaban anhand der vorliegenden Daten nicht plausibel begründbar, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die höchste Konzentration von Apixaban bei Patienten mit einem niedrigeren BMI erreicht wird, während die VKA-Dosierung durch die INR-Titration anhand des Körpergewichts angepasst wird. Weiterhin sind die Effektmodifikationen hauptsächlich bei einer Art der Kategorisierung des BMI auffällig. Sowohl bei Anwendung der BMI-Kategorisierung gemäß Kriterien der WHO (BMI Kategorie II: 25 kg/m²; 25-29,9</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Jan Beyer-Westendorf für die Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Seite, Zeile		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>len BMI bekanntermaßen ein erhöhtes Komplikationsrisiko aufweisen [1], wäre eine separate Darstellung der Patienten mit BMI 25-28 kg/m² und < 25 kg/m² wünschenswert.</p> <p>Daher sollte der Vollständigkeit halber demonstriert werden, ob der abweichende Nutzen in der Population mit BMI < 28 kg/m² aus Ereignissen im Bereich BMI 25-28 kg/m² oder aus Ereignissen im Bereich BMI < 25 kg/m² resultiert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die DGA regt an, die Bewertung um die Aufschlüsselung von Patienten mit normalem (BMI 25-18 kg/m²) und subnormalem BMI (< 25 kg/m²) zu ergänzen.</p>	<p>kg/m²; 30-34,9 kg/m²; < 35 kg/m²) als auch bei der kategorialen Betrachtung nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 - < 100 kg, ≥ 100 kg) sind diese Ergebnisse nicht in diesem Ausmaß festzustellen.</p> <p>Der G-BA sieht es als erforderlich an, auf das besondere Blutungsrisiko für Patienten mit einem geringen Körpergewicht (<60 kg) hinzuweisen, das in der Fachinformation von Eliquis® 5 mg aufgeführt ist.</p>
S. 26 ff	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG analysiert Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban in bezug auf das anatomische Ausmaß der Thromboembolie. Die vorgenommene Einteilung basiert auf den publizierten Studienergebnissen der AMPLIFY-Studie [10], sollte aus Sicht der DGA aber nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden. Insbesondere für die Lungenembolie konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass die anatomische Ausdehnung der Thromboembolie (gemessen anhand bildgebender Verfahren) gerade für Patienten mit LUungenembolie in keiner Weise zum klinischen outcome (oder „Risiko“) des Patienten korreliert [11, 12]. So ist aus angiografischen Studien mit invasiver Druckmessung bekannt, dass eine relevante Druckerhöhung im Pulmonalkreislauf erst bei einer Verlegung von mehr als 30% der ge-</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen

Stellungnehmer: PD Dr. Jan Beyer-Westendorf für die Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Seite, Zeile		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>samten Lungenstrombahn (aller Lungenlappen) messbar nachzuweisen ist [13, 14]. Die in der AMPLIFY-Studie verwendete Einteilung (extensive Ausdehnung: Verlegung von >50% der Strombahn in mindestens 2 Lungenlappen) lässt daher vermuten, dass diese Patienten überwiegend keine relevante Druckerhöhung im Pulmonalkreislauf aufwiesen, weshalb sie nach der leitliniengerechten Risikoeinteilung in eine niedrig-Risikogruppe zuzuordnen wären.</p> <p>Gerade für die Risikostratifizierung der LE wird in den nationalen und internationalen Leitlinien [2, 15] die Verwendung von Parametern der Hämodynamik (Blutdruck, Puls, Zeichen der Rechtsherzbelastung in der Echokardiografie) und Zeichen der Myokardschädigung (Tropinwerte) herangezogen, welche eine hohe Korrelation zum klinischen outcome gezeigt haben.</p> <p>Die Verwendung von bildgebenden Befunden zur Abschätzung des Ausmaßes der Thromboembolie und insbesondere die Ableitung von „Risikogruppen“ ist vor diesem Hintergrund unsubstanziert und sollte vermieden werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die DGA regt an, die Subgruppenanalyse „Thrombusausdehnung“ in die weitere Bewertung nicht einzubeziehen, da anhand der vorliegenden Daten keine leitliniengerechte Risikostratifizierung rekonstruiert werden kann.</p>	

Seite, Zeile		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Herleitung der abschließenden Nutzenbewertung durch das IQWiG ist im Dossier sehr gut nachvollziehbar dargelegt. Aus klinischer Sicht sollten die folgenden Aspekte bei der abschließenden Bewertung durch den G-BA noch zusätzlich berücksichtigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Rate an schweren Blutungskomplikationen liegt bei VKA-behandelten Patienten mit VTE deutlich höher als in den Zulassungsstudien. In einer kürzlich publizierten großen Kohorte mit über 40.000 „real-world“-VTE-Patienten zeigte sich eine Rate schwerer Blutungen von 3,27%/Jahr [5]. Weitere Studien an VTE-Patienten im Alltag zeigen sogar noch höhere Blutungsraten: Willey et al.: VKA-Blutungen mit Hospitalisierung 5,8%/Jahr [16]; Linkins et. al.: 7,2%/Jahr [17]. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass der für Apixaban demonstrierte Sicherheitsnutzen in einer Studie mit sehr gut geführter VKA-Therapie und entsprechend niedrigem VKA-Blutungsraten im Alltag noch größer ausfallen sollte. - Die erheblichen Kosten einer schweren VKA-assoziierten Blutung sollten in der Kostenbetrachtung des G-BA unbedingt mit einbezogen werden. Der im Dossier des IQWiG demonstrierte beträchtliche Sicherheitsnutzen in der Verringerung schwerer und klinisch relevanter Blutungen deutet auf ein erhebliches Ersparnispotential durch Vermeidung der unmittelbaren Behandlungskosten schwerer Blutungen und der Folgekosten durch eine nach Akutblutung oftmals verbleibende Pflegebedürftigkeit [18]. 	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Jan Beyer-Westendorf für die Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Seite, Zeile		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die DGA regt an, in die Kosten-Nutzen-Bewertung von Apixaban die geschätzten Folgekosten von schweren Blutungen (Kosten der Akutbehandlung und Folgekosten durch eine nach Akutblutung oftmals verbleibende Pflegebedürftigkeit) mit einzubeziehen	

Literaturverzeichnis

1. Barba R, Zapatero A, Losa JE, Valdes V, Todoli JA, Di Micco P, et al. Body mass index and mortality in patients with acute venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost.* 2008 Apr;6(4):595-600.
2. Blättler W, Gerlach H, Hach-Wunderle V, Konstantinides S, Noppeney T, Pillny M, et al. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. *VASA.* 2010;S(78):1-39.
3. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-94S.
4. Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Treatment patterns of venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE study cohort. *Thromb Res.* 2014 Oct;134(4):795-802.
5. Lecumberri R, Marques M, Panizo E, Alfonso A, Garcia-Mouriz A, Gil-Bazo I, et al. High incidence of venous thromboembolism despite electronic alerts for thromboprophylaxis in hospitalised cancer patients. *Thromb Haemost.* 2013 Jul;110(1):184-90.
6. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010 Dec 23;363(26):2499-510.
7. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 Feb 21;368(8):709-18.
8. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 Feb 21;368(8):699-708.
9. Coleman CI, Limone BL, Bookhart BK, Mody SH, Nutescu EA. Cost-effectiveness analysis of extended duration anticoagulation with rivaroxaban to prevent recurrent venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2014 May;133(5):743-9.
10. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 Aug 29;369(9):799-808.
11. Araoz PA, Gotway MB, Trowbridge RL, Bailey RA, Auerbach AD, Reddy GP, et al. Helical CT pulmonary angiography predictors of in-hospital morbidity and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Journal of thoracic imaging.* 2003 Oct;18(4):207-16.
12. Subramaniam RM, Mandrekar J, Chang C, Blair D, Gilbert K, Peller PJ, et al. Pulmonary embolism outcome: a prospective evaluation of CT pulmonary angiographic clot burden score and ECG score. *AJR American journal of roentgenology.* 2008 Jun;190(6):1599-604.
13. Miller GA, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *British medical journal.* 1971 Jun 19;2(5763):681-4.
14. Ghaye B, Ghuysen A, Bruyere PJ, D'Orio V, Dondelinger RF. Can CT pulmonary angiography allow assessment of severity and prognosis in patients presenting with pulmonary embolism? What the radiologist needs to know. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2006 Jan-Feb;26(1):23-39; discussion -40.
15. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task

Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2014 Nov 14;35(43):3033-73.

16. Willey VJ, Bullano MF, Hauch O, Reynolds M, Wygant G, Hoffman L, et al. Management patterns and outcomes of patients with venous thromboembolism in the usual community practice setting. *Clin Ther*. 2004 Jul;26(7):1149-59.

17. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003 Dec 2;139(11):893-900.

18. Halbritter K, Beyer-Westendorf J, Nowotny J, Pannach S, Kuhlisch E, Schellong SM. Hospitalization for Vitamin-K-Antagonist-related bleeding - treatment patterns and outcome. *J Thromb Haemost*. 2013 Jan 24;11(4):651-9.

6.4 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	<< 18.12.2014 >>
Stellungnahme zu	<< Apixaban/Eliquis® >>
Stellungnahme von	<< <i>Bayer Vital GmbH</i> >>

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 „Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen“. Rivaroxaban ist als Faktor Xa-Inhibitor ein direkter Mitbewerber von Apixaban in der genannten Indikation. Der Zulassungsinhaber ist die Bayer Pharma AG.</p> <p>Durch 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. klärend kommentieren zu können, analog zur Anhörung zu den Bewertungsverfahren von Apixaban in den Indikationen „Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse nach Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen“ vom 24.04.2012 und „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“ vom 07.05.2013.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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 Bericht, Seiten 5-7	<p>Relevanz der Prüfung der Effektmodifikation</p> <p>Anmerkung zur Methodik</p> <p>Das IQWiG geht in seiner Bewertung bei zwei Morbiditätsendpunkten von einer Effektmodifikation für das Merkmal BMI aus. Für den Morbiditätsendpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Symptomatische nicht tödliche TVT“ sieht das IQWiG mit einem p-Wert von 0,164 für den durchgeführten Interaktionstest einen Hinweis für eine Effektmodifikation. • „Symptomatische nicht tödliche LE“ konstatiert das IQWiG mit einem p-Wert von 0,005 für den durchgeführten Interaktionstest einen Beleg für eine Effektmodifikation. <p>Des Weiteren wird ein Hinweis auf Effektmodifikation beim Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ für das Merkmal Indexereignis auf Basis des p-Wertes (0,140) des durchgeführten Interaktionstests geltend gemacht.</p> <p>Für die oben angegebenen Endpunkte ergeben sich aus den angesetzten Effektmodifikatoren unterschiedliche Subgruppen mit jeweils unterschiedlichen Ergebnissen der ermittelten Effektschätzer und</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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 sie umgebenden Konfidenzintervalle, die nach dem IQWiG-Vorgehen zu unterschiedlichen Ausprägungen des Zusatznutzens (Ausmaß und Wahrscheinlichkeit) führen (siehe Dossierbewertung A14-28 Tabelle 3). Hinsichtlich der dahinterstehenden methodischen Rationale nimmt Bayer wie folgt Stellung:</p> <p>Das aktuelle Methodenpapier des IQWiG beinhaltet eine Kurzabhandlung zu den Verzerrungspotenzialen von Subgruppenanalysen und verweist auf die kritische Diskussion in der methodischen Literatur (IQWiG 2013, Allg. Methoden Ver. 4.1., Abschnitt 7.1.6 Interpretation von Subgruppenanalysen (S. 123 f.)). Dabei verweist das IQWiG auf die Arbeit von Sun et al. (2010) in der die Autoren auf die Gefahren von Schwellenwerten hinweisen und die Einschätzung darlegen, dass Interaktionshypothesen bei einem p-Wert > 0,1 skeptisch zu sehen seien, bei p-Werten zwischen 0,1 und 0,01 eher in Erwägung gezogen werden könnten und erst bei p-Werten von <0,001 eine seriöse Festlegung erlauben.</p> <p>Folgt man diesen Ausführungen, so würde eine seriöse Festlegung für eine Effektmodifikation bei keinem der oben genannten Endpunkte vorliegen. Dieses gilt auch für den Endpunkt „Symptomatische nicht tödliche LE“, für den das IQWiG bei einem p von 0,005 einen Beleg für eine Effektmodifikation konstatiert.</p> <p>Unerörtert bleibt, warum das IQWiG in der vorliegenden Bewertung nicht die Schwellenwerte von Sun et al. inhaltlich berücksichtigt und</p>	<p>Des Weiteren liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal BMI Kategorie I vor (Interaktionstest $p = 0,072$). Diese Effektmodifikation durch das Merkmal BMI Kategorie I trifft auch für die Endpunkte symptomatische nicht tödliche TVT und symptomatische nicht tödliche LE zu.</p> <p>Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) adressiert im öffentlichen Bewertungsbericht zu Apixaban die auf Grund der Subgruppenanalyse hinsichtlich des Merkmals BMI festgestellte Interaktion. Auch wenn aus statistischer Sicht der Befund robust erscheint, ist jedoch ein medizinischer Kausalzusammenhang zwischen den beobachteten Studienergebnissen und dem erwarteten pharmakologischen Effekt von Apixaban anhand der vorliegenden Daten nicht plausibel begründbar, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die höchste Konzentration von Apixaban bei Patienten mit einem niedrigeren BMI erreicht wird, während die VKA Dosierung durch die INR Titration anhand des Körpergewichts angepasst wird. Weiterhin sind die Effektmodifikationen hauptsächlich bei einer Art der Kategorisierung des BMI auffällig. Sowohl bei Anwendung der BMI Kategorisierung gemäß Kriterien der WHO (BMI Kategorie II: 25 kg/m²; 25 29,9 kg/m²; 30 34,9 kg/m²; < 35 kg/m²) als auch bei der kategorialen Betrachtung nach Körpergewicht (≤ 60 kg, $> 60 < 100$ kg, ≥ 100 kg) sind diese Ergebnisse nicht in diesem Ausmaß festzustellen.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>weiterhin auf Basis eines formal angesetzten Fehlerniveaus (Interaktionstests zu einem Fehlerniveau von $\alpha = 0,05$ als Beleg bzw. bei einem eigens aufgestellten Niveau von $\alpha = 0,20$ als Hinweis für unterschiedliche Effekte festgelegt) bewertet. Somit nimmt es das Risiko für häufigere falsch-positive Festlegungen und daraus abgeleitete irrelevante Subgruppeneinteilungen der Zielpopulation mit entsprechenden Konsequenzen für die Nutzenbewertung in Kauf.</p> <p>Bezugnehmend auf die Definition einer Schwelle in Höhe von 28 kg/m² für den Effektmodifikator BMI merkt Bayer folgendes an:</p> <p>Für den vom IQWiG konstatierten Effektmodifikator BMI wird ein Schwellenwert von 28 kg/m² angewandt (BMI Kategorie I aus AMPLIFY). Aus Sicht von Bayer kann dieser Schwellenwert nicht nachvollzogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sowohl aus dem IQWiG Bericht als auch aus dem Dossier des pU ist eine Rationale für den Schwellenwert nicht ersichtlich. • Laut interdisziplinärer S3-Leitlinie mehrerer deutscher Fachgesellschaften (AWMF 2014), der internationalen Literatur (WHO 2000) sowie anderen HTA-Agenturen (Tabassum & Batty 2013) erfolgt die Aufteilung beim Übergewicht in Klassen, die nicht explizit eine Schwelle von 28 kg/m² beim BMI als Klassengrenze angeben, sondern (i) 25 – 29,9 kg/m² für Übergewicht mit einem gering erhöhtem Risiko für Folgeerkrankungen, (ii) 30 – 34,9 	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>kg/m² für Adipositas Grad I mit einem erhöhtem Risiko für Folgeerkrankungen, (iii) 35 – 39,9 kg/m² für Adipositas Grad II mit hohem Folgeerkrankungsrisiko und (iv) ≥ 40 kg/m² für Adipositas Grad III mit einem sehr hohen einhergehenden Risiko für Folgeerkrankungen.</p> <ul style="list-style-type: none"> In der bewerteten Studie (AMPLIFY) lag in beiden Studienarmen für die jeweils eingeschlossenen Patienten ein BMI Mittelwert von 29 kg/m² mit einer Standardabweichung von 6 kg/m² vor (Dossierbewertung A14-28 Tabelle 8). Somit hätte durchaus die international etablierte Klasseneinteilung mit ihren entsprechenden Klassengrenzen eingesetzt werden können. <p>Vorgeschlagene Änderung: Aus Bayer Sicht empfiehlt es sich, bei der Bestimmung von Schwellenwerten für den Effektmodifikator BMI die international etablierte Klassifizierung heranzuziehen.</p>	
pU-Dossier, Modul 3D, Seite 22-31,	<p>Patientenzahlen</p> <p>Im Dossier legt der pU auf Grundlage einer unpublizierten Auswertung eines externen Dienstleisters eine Spannweite von 80.154-377.770 Patienten bzw. 69.734-328.660 GKV-Patienten in der Zielpopulation dar.</p>	<p>Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.</p> <p>Der G-BA legt die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	<p>Bezüglich der Auswertung ist anzumerken, dass keine ausreichenden Angaben vorhanden sind, um die Selektion der Patienten in der Studie, die Auswahl der Praxen im Panel sowie deren Repräsentativität in Bezug auf die Zielpopulation einzuordnen. Zudem ist die Methodik der Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland nicht beschrieben. Eine weitere Informationslücke ist in der Beschreibung der Selektion der Patienten in Bezug auf die Dauer der Therapie über die Initialbehandlung hinaus zu sehen. Diese sollte im Zusammenhang mit den Empfehlungen der Fach- und Gebrauchsinformationen erfolgen.</p> <p>Insgesamt wäre eine kritische Diskussion der Ergebnisse dieser unpublizierten Studie im Kontext publizierter Evidenz hilfreich. Dieses gilt insbesondere für die Berechnung der Obergrenze der Spannweite, welche stark über die anhand der relevanten Literatur geschätzte Population hinausgeht.</p> <p>Es liegt hochwertig publizierte Evidenz vor um eine belastbare Bestimmung der Zielpopulation zu erreichen. Beispielhaft dafür ist die Publikation von Deitelzweig et al. Diese beschreibt die Häufigkeit der Erkrankung VTE (TVT und LE) in der relevanten Altersgruppe und enthält darüber hinaus Informationen über die zu erwartende Entwicklung der Häufigkeit der Erkrankung in den nächsten Jahren. Die Ergebnisse dieser Studie sind aus Sicht von Bayer repräsentativ und so ergibt sich aus der zitierten Studie eine Gesamtprävalenzrate der VTE in Deutschland von 0,432% für das Jahr 2010 in Bezug auf die</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Altersgruppe ab einem Alter von 18 Jahren. Unter der Annahme einer konstanten Prävalenzrate ergibt sich daraus im Jahr 2013 für die Bevölkerung ab 20 Jahren (66.131.023 Einwohner) die maximale Größe der Zielpopulation von 285.686 Patienten bzw. 248.546 GKV-Patienten (GBE-Bund). Die fehlende Berücksichtigung von Patienten im Alter zwischen 18 und 20 Jahren erscheint aufgrund der vielfach beschriebenen mit dem Alter ansteigenden Prävalenzrate hinnehmbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Nach Ansicht von Bayer sollte die Zielpopulation ausschließlich auf Basis von publizierter Evidenz beschrieben werden. Unter Berücksichtigung dieser Evidenz ergibt sich in der Indikation VTE eine maximale Zielpopulationsgröße von 248.546 GKV-Patienten.</p>	
IQWiG Bericht S. 47	<p>Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext</p> <p>Anmerkung</p> <p>Bayer Vital stimmt mit denen im Dossier enthaltenen Angaben bezüglich des therapeutischen Bereichs (engl. time in therapeutic range, TTR) von etwa 60% für VKA-behandelte Patienten in Deutschland überein. Daher sind die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen

Literaturverzeichnis

1. AWMF. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. 2014.
2. Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J, et al. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections. *American journal of hematology*. 2011; 86: 217-20.
3. GBE-Bund. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011). Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2014.
4. IQWiG. Allgemeine Methoden Version 4.1. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013.
5. Sun X, Briel M, Walter SD, et al. Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. *Bmj*. 2010; 340: c117.
6. Tabassum F, Batty GD. Are current UK National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) obesity risk guidelines useful? Cross-sectional associations with cardiovascular disease risk factors in a large, representative English population. *PLoS one*. 2013; 8: e67764.
7. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Genf: WHO, 2000.

6.5 Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	<< 22.12.2014 >>
Stellungnahme zu	<< Apixaban/ELIQUIS >>
Stellungnahme von	<< <i>Daiichi Sankyo Deutschland GmbH</i> >>

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 erstellt zurzeit ein Dossier für die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für seinen oralen Faktor Xa-Inhibitor Edoxaban unter anderem voraussichtlich im selben Indikationsgebiet wie Apixaban: Behandlung von venösen Thromboembolien einschließlich tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien sowie zur Prophylaxe von VTE-Rezidiven bei Erwachsenen. Der Zulassungsantrag wurde im Januar 2014 bei der EMA gestellt und ein Beratungsgespräch beim G-BA zu diesem Indikationsgebiet hat am 02.07.2014 stattgefunden. Das Protokoll des G-BA liegt als Anlage bei [1].</p> <p>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 Sankyo Deutschland GmbH sieht es daher als unverzichtbar an, bei der Anhörung zu Apixaban in diesem Indikationsgebiet persönlich vertreten zu sein.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</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>IQWiG-Bericht Nr. 256 [2] Seite 9* * Die Seitenzahlen beziehen sich auf die beigefügten pdf-Dateien</p>	<p>Anmerkung I: Die unterschiedliche Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ und $> 28 \text{ kg/m}^2$ ist nicht sachgerecht [2].</p> <p>Tabelle 3: Apixaban – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <table border="1" data-bbox="300 834 1160 1321"> <thead> <tr> <th>Indikation</th> <th>Dosierung Apixaban</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> <th>Population</th> <th>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen</td> <td rowspan="2">2-mal täglich 10 mg über 7 Tage, dann 2-mal täglich 5 mg</td> <td rowspan="2">NMH (Enoxaparin) mit parallel einzuleitendem VKA (Warfarin)</td> <td>Patienten mit BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$</td> <td>Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit BMI $> 28 \text{ kg/m}^2$</td> <td>Beleg für einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich</td> </tr> <tr> <td>Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)</td> <td>2-mal täglich 2,5 mg</td> <td>VKA</td> <td>Patienten nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit Antikoagulanzen</td> <td>Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. BMI: Body-Mass-Index; LE: Lungenembolie; NMH: niedermolekulares Heparin; TVT: tiefe Venenthrombose; VKA: Vitamin-K-Antagonist</p>	Indikation	Dosierung Apixaban	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Population	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen	2-mal täglich 10 mg über 7 Tage, dann 2-mal täglich 5 mg	NMH (Enoxaparin) mit parallel einzuleitendem VKA (Warfarin)	Patienten mit BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$	Zusatznutzen nicht belegt	Patienten mit BMI $> 28 \text{ kg/m}^2$	Beleg für einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich	Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)	2-mal täglich 2,5 mg	VKA	Patienten nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit Antikoagulanzen	Zusatznutzen nicht belegt	<p>Des Weiteren liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal BMI Kategorie I vor (Interaktionstest $p = 0,072$). Diese Effektmodifikation durch das Merkmal BMI Kategorie I trifft auch für die Endpunkte symptomatische nicht tödliche TVT und symptomatische nicht tödliche LE zu.</p> <p>Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) adressiert im öffentlichen Bewertungsbericht zu Apixaban die auf grund der Subgruppenanalyse hinsichtlich des Merkmals BMI festgestellte Interaktion. Auch wenn aus statistischer Sicht der Befund robust erscheint, ist jedoch ein medizinischer Kausalzusammenhang zwischen den beobachteten Studienergebnissen und dem erwarteten pharmakologischen Effekt von Apixaban anhand der vorliegenden Daten nicht plausibel begründbar, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die höchste Konzentration von Apixaban bei Patienten mit einem niedrigeren BMI erreicht wird, während die VKA Dosierung durch die INR Titration anhand des Körpergewichts angepasst wird. Weiterhin sind die Effektmodifikationen hauptsächlich bei einer Art der Kategorisierung des BMI auffällig. Sowohl bei Anwendung der BMI Kategorisierung gemäß Kriterien der WHO (BMI Kategorie II: 25 kg/m^2; 25 kg/m^2) als auch bei der kategorialen Betrachtung nach Körpergewicht ($\leq 60 \text{ kg}$, $> 60 \text{ kg}$, $< 100 \text{ kg}$, $\geq 100 \text{ kg}$) sind diese Ergebnisse nicht in diesem Ausmaß festzustellen.</p>
Indikation	Dosierung Apixaban	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Population	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens															
Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen	2-mal täglich 10 mg über 7 Tage, dann 2-mal täglich 5 mg	NMH (Enoxaparin) mit parallel einzuleitendem VKA (Warfarin)	Patienten mit BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$	Zusatznutzen nicht belegt															
			Patienten mit BMI $> 28 \text{ kg/m}^2$	Beleg für einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich															
Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)	2-mal täglich 2,5 mg	VKA	Patienten nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit Antikoagulanzen	Zusatznutzen nicht belegt															

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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- Metho- denpa- pier (Ver- sion 4.1) Seite 133 [3]	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es sollte eine einheitliche Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für alle Patienten zur Behandlung der VTE - unabhängig vom Body-Mass-Index (BMI) - erfolgen. Die Festlegung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist eine Entscheidung, die vom G-BA im Rahmen der gesetzlichen Vorgaben, durchgeführt werden sollte.</p> <p>Begründung:</p> <p>a) Subgruppenanalysen sind schwer zu interpretieren (IQWiG Methodenpapier (Version 4.1 vom 28.11.2013)</p> <p>Das IQWiG setzt sich selbst sehr kritisch in seinem aktuellen Methodenpapier (Version 4.1 vom 28.11.2013) mit der Interpretation von Subgruppenergebnissen auseinander [3]:</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> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kein Beweischarakter</i> • <i>Multipltes Testen</i> • <i>Geringe Power</i> 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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-Bericht Nr. 256 Seite 61 [2]	<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.</i></p> <p>Bei der Bewertung der Subgruppenanalysen von Apixaban bewertet das IQWiG nur 7 Basischarakteristika hinsichtlich patienten-relevanter Endpunkte. Alter und BMI werden dabei jeweils in 2 Kategorien berücksichtigt. Warum andere prädefinierte Charakteristika nicht untersucht worden sind, bleibt unklar.</p> <p>Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren In der Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter <ul style="list-style-type: none"> ▫ Kategorie I (< 65 Jahre / 65 - < 75 Jahre / > 75 Jahre) ▫ Kategorie II (< 75 Jahre / > 75 Jahre) ▪ Geschlecht (m / w) ▪ Indexereignis (LE [mit oder ohne TVT] / nur TVT) ▪ anatomisches Ausmaß der TVT (beschränkt / moderat / erheblich) ▪ anatomisches Ausmaß der LE (niedriges / moderates / hohes) ▪ BMI <ul style="list-style-type: none"> ▫ Kategorie I ($\leq 28 \text{ kg/m}^2$ / $> 28 \text{ kg/m}^2$ bis $\leq 33 \text{ kg/m}^2$ / $> 33 \text{ kg/m}^2$) ▫ Kategorie II ($\leq 25 \text{ kg/m}^2$ / > 25 bis $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ / > 30 bis $\leq 35 \text{ kg/m}^2$ / $> 35 \text{ kg/m}^2$) ▪ Ethnie (Weiß / Schwarz oder Afroamerikaner / Asiatisch / Andere) 	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Apixaban-Dossier Modul 4D [4]</p> <p>IQWiG-Bericht Nr. 256 Seite 38 Tabelle 17 [2]</p>	<p>In dem Dossier wurde gemäß den gesetzlichen Vorgaben eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und Geschlecht untersucht. Die Krankheitsschwere geht über die Parameter zur Beurteilung des anatomischen Ausmaßes der TVT oder LE in die Nutzenbewertung ein. Hierbei ist zu beachten, dass sich die Subgruppenanalysen dann jeweils auf das entsprechende Stratum beziehen. Die Merkmale Indexereignis BMI und Ethnie werden im vorliegenden Anwendungsgebiet ebenfalls als relevant betrachtet und entsprechende Subgruppenanalysen in die Nutzenbewertung eingeschlossen.</p> <p>Der pharmazeutische Hersteller präsentierte die Ergebnisse von insgesamt 440 Subgruppenanalysen, die sich aus 20 prädefinierte Basischarakteristika und 22 als patientenrelevant definierte Endpunkte zusammensetzen [4].</p> <p>Bei 440 Subgruppen-Analysen ist es aufgrund der statistischen Zufallsverteilung wahrscheinlich, dass signifikante Interaktionstests gefunden werden.</p> <p>b) Keine konsistent unterschiedlichen Effekte zwischen Patienten mit einem BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ und $> 28 \text{ kg/m}^2$</p> <p>Wie das IQWiG richtig ausführt, ist für einen patientenrelevanten Endpunkt (nicht tödliche Lungenembolien) ein statistisch signifikanter Interaktionswert ($p=0,005$) bezüglich Patienten mit einem BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ und $> 28 \text{ kg/m}^2$ zu beobachten, der vom IQWiG als Beleg für eine Effektormodifikation gewertet wird. Für die anderen 21 vom Hersteller vorgelegten patientenrelevanten Endpunkte zeigen sich</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Apixaban-Dossier Modul 4D Seite 254-582 [4]</p> <p>Annex I zum E-PAR ELIQUIS [5] Seite 19</p>	<p>keine statistisch signifikanten Interaktionswerte ($p < 0,05$) für Patienten mit einem BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ und $> 28 \text{ kg/m}^2$.</p> <p>Aus diesen Gründen ist es nicht gerechtfertigt, einem Großteil der GKV-Versicherten (den untergewichtigen, normalgewichtigen und leicht übergewichtigen Patienten mit einem BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$) aufgrund von Subgruppenanalysen eine wirksame Therapie mit Apixaban, die das Auftreten von Blutungsereignissen aller Art gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie signifikant erniedrigt, vorzuenthalten.</p> <p>c) EMA bewertet die Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und BMI als konsistent.</p> <p>Die EMA bewertet im Annex I der aktuellen SmPC des European Public Assessment Reports (EPAR) von Eliquis die Wirksamkeitsergebnisse für Apixaban bei der Behandlung der VTE über die Subgruppen hinweg (einschließlich Alter, Geschlecht, Body Mass Index, Nierenfunktion, Ausmaß des Indexereignisses Lungenembolie, Lokalisation der tiefen Venenthrombose und Vorbehandlung mit parenteralem Heparin) als im Allgemeinen konsistent [5].</p> <p>Apixaban efficacy in initial treatment of VTE was consistent between patients who were treated for a PE [Relative Risk 0.9; 95% CI (0.5, 1.6)] or DVT [Relative Risk 0.8; 95% CI (0.5, 1.3)]. Efficacy across subgroups, including age, gender, body mass index (BMI), renal function, extent of index PE, location of DVT thrombus, and prior parenteral heparin use was generally consistent.</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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-Bericht Nr. 256 Seite 49 [2]</p> <p>IQWiG-Bericht Nr. 256 Seite 38 [2]</p>	<p>Das IQWiG bewertet die Effektmodifikation hinsichtlich nicht-tödlichen Lungenembolien und BMI im Gegensatz dazu als gravierend. So wird anstatt eines beträchtlichen Zusatznutzens (Patienten mit BMI >28 kg/m²) überhaupt kein Zusatznutzen in der Gesamtbewertung aller patientenrelevanter Endpunkte für Patienten mit einem BMI ≤ 28 kg/m² gesehen.</p> <p>d) Kleine absolute Ereigniszahlen: nicht-tödliche Lungenembolien & BMI (≤ 28 kg/m² vs. >>28 kg/m²) und keine medizinisch plausible Erklärung</p> <p>Wie in der IQWiG-Bewertung dargestellt worden ist, ist die Anzahl der absoluten Ereignisse (nicht-tödliche Lungenembolien) sehr gering: So traten in der Apixaban-Gruppe 18 bzw. 9 nicht-tödliche LE auf, während in der Enoxaparin/Warfarin-Gruppe 5 bzw. 20 nicht-tödliche LE zu verzeichnen waren. Dies bedeutet, dass die Schwankungen innerhalb der Behandlungsgruppen größer waren als zwischen den Behandlungsgruppen und spricht für eine zufällige Schwankung, die im Rahmen der statistischen Normalverteilung zu erwarten ist. Insgesamt traten 27 nicht-tödliche Lungenembolien unter Apixaban und 25 unter Enoxaparin/Warfarin auf, so dass von keinem klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Auftretens von nicht-tödlichen Lungenembolien gesprochen werden kann.</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 D Stand: 22.08.2014</p> <p>Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen</p> <table border="1" data-bbox="297 587 1164 823"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt Subgruppe</th> <th colspan="2">Apixaban</th> <th colspan="2">Enoxaparin/ Warfarin</th> <th colspan="3">Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin</th> <th rowspan="2">Interaktionstest (p-Wert)</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>OR [95%-KI]</th> <th>RR [95%-KI]</th> <th>RD¹ [95%-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Body Mass Index (BMI) I^b</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0,6787</td> </tr> <tr> <td>≤ 28 kg/m²</td> <td>1359</td> <td>53 (3,9)</td> <td>1356</td> <td>118 (8,7)</td> <td>0,42 [0,30; 0,59]</td> <td>0,45 [0,33; 0,61]</td> <td>-0,04 [-0,06; -0,02]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>> 28 - ≤ 33 kg/m²</td> <td>779</td> <td>35 (4,5)</td> <td>799</td> <td>74 (9,3)</td> <td>0,46 [0,30; 0,70]</td> <td>0,48 [0,33; 0,72]</td> <td>-0,04 [-0,07; -0,02]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>> 33 kg/m²</td> <td>523</td> <td>26 (5,0)</td> <td>515</td> <td>67 (13,0)</td> <td>0,34 [0,21; 0,55]</td> <td>0,38 [0,24; 0,58]</td> <td>-0,08 [-0,11; -0,05]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Es gibt keine medizinisch plausible Erklärung, warum nur übergewichtige und adipöse Patienten mit einem BMI > 28 kg/m² von einer Apixaban-Gabe profitieren sollen, Untergewichtige, Normalgewichtige und leicht Übergewichtige dagegen nicht, obwohl für beide Gruppen das Risiko schwererer Blutungen und klinisch relevanter nicht schwererer Blutungen unter Apixaban um mehr als 50% gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vermindert ist. Darüber hinaus ist ein BMI >28 kg/m² eine willkürliche, klinisch nicht anerkannte Grenze für den BMI.</p>	Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD ¹ [95%-KI]	Body Mass Index (BMI) I^b								0,6787	≤ 28 kg/m ²	1359	53 (3,9)	1356	118 (8,7)	0,42 [0,30; 0,59]	0,45 [0,33; 0,61]	-0,04 [-0,06; -0,02]		> 28 - ≤ 33 kg/m ²	779	35 (4,5)	799	74 (9,3)	0,46 [0,30; 0,70]	0,48 [0,33; 0,72]	-0,04 [-0,07; -0,02]		> 33 kg/m ²	523	26 (5,0)	515	67 (13,0)	0,34 [0,21; 0,55]	0,38 [0,24; 0,58]	-0,08 [-0,11; -0,05]		
Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)																																														
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD ¹ [95%-KI]																																															
Body Mass Index (BMI) I^b								0,6787																																														
≤ 28 kg/m ²	1359	53 (3,9)	1356	118 (8,7)	0,42 [0,30; 0,59]	0,45 [0,33; 0,61]	-0,04 [-0,06; -0,02]																																															
> 28 - ≤ 33 kg/m ²	779	35 (4,5)	799	74 (9,3)	0,46 [0,30; 0,70]	0,48 [0,33; 0,72]	-0,04 [-0,07; -0,02]																																															
> 33 kg/m ²	523	26 (5,0)	515	67 (13,0)	0,34 [0,21; 0,55]	0,38 [0,24; 0,58]	-0,08 [-0,11; -0,05]																																															

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</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>IQWiG-Bericht Nr. 256 Seite 14 [2]</p>	<p>Anmerkung II:</p> <p>Die Definition des IQWiG zur Initialbehandlung der VTE als ein Zeitraum von 6 Monate entspricht nicht den Vorgaben des G-BA und den Konventionen der nationalen und internationalen Leitlinien.</p> <p>Tabelle 2: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Apixaban (neues Anwendungsgebiet)</p> <table border="1" data-bbox="300 879 1155 1129"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Indikation</th> <th>Dosierung Apixaban</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen</td> <td>2-mal täglich 10 mg über 7 Tage, dann 2-mal täglich 5 mg</td> <td>NMH (Enoxaparin) mit parallel einzuleitendem VKA (Warfarin)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)</td> <td>2-mal täglich 2,5 mg</td> <td>VKA</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. LE: Lungenembolie; NMH: niedermolekulares Heparin; TVT: tiefen Venenthrombose; VKA: Vitamin-K-Antagonist</p>	Fragestellung	Indikation	Dosierung Apixaban	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	1	Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen	2-mal täglich 10 mg über 7 Tage, dann 2-mal täglich 5 mg	NMH (Enoxaparin) mit parallel einzuleitendem VKA (Warfarin)	2	Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)	2-mal täglich 2,5 mg	VKA	<p>Im zu bewertenden Anwendungsgebiet werden niedermolekulare Heparine nur für die initiale Behandlungsphase gemäß Zulassung eingesetzt. Die Sekundärprophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten wird parallel, gemäß Fachinformation, eingeleitet.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass die Patienten, für die eine Behandlung mit Apixaban in Frage kommt, einer medikamentösen Antikoagulation bedürfen.</p> <p>Insbesondere für die Behandlungsdauer von länger als 6 Monaten, wird vorausgesetzt, dass die Patienten ein erhöhtes Risiko für rezidivierende TVT und LE aufweisen und eine weiterführende medikamentöse Prophylaxe erforderlich ist. Für diese Patienten kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie Vitamin-K-Antagonisten in Frage.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde das therapeutische Problem dargestellt, dass nach Abschluss einer 6-monatigen antikoagulatorischen Behandlung abzuwägen ist, inwieweit der Nutzen einer verlängerten oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten durch die damit verbundenen Risiken, insbesondere Blutungen, aufgehoben und nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und Einschätzung des Arztes bei Patienten mit einem verbleibenden Risiko</p>
Fragestellung	Indikation	Dosierung Apixaban	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a											
1	Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen	2-mal täglich 10 mg über 7 Tage, dann 2-mal täglich 5 mg	NMH (Enoxaparin) mit parallel einzuleitendem VKA (Warfarin)											
2	Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)	2-mal täglich 2,5 mg	VKA											

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es ist zwischen einer Initialbehandlung (0-7 Tage), einer akuten Behandlung der VTE (einer sogenannten Intermediärbehandlung (≥ 3 Monate)) und einer Sekundär- bzw. Langzeitprophylaxe (über 3 Monate hinaus) zu unterscheiden.</p> <table border="1" data-bbox="286 778 1171 1252"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Indikation</th> <th>Dosierung Apixaban</th> <th>ZVT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen</td> <td>2x täglich 10 mg über 7 Tage</td> <td>NMH (Enoxaparin) mit parallel einzuleitendem VKA (Warfarin)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Akute Behandlung der TVT und LE (Intermediärbehandlung)</td> <td>2x täglich 5 mg (≥ 3 Monate)</td> <td>VKA</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Sekundär- bzw. Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (hier nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)</td> <td>2x täglich 2,5 mg (12 weitere Monate)</td> <td>VKA</td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation	Dosierung Apixaban	ZVT	1	Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen	2x täglich 10 mg über 7 Tage	NMH (Enoxaparin) mit parallel einzuleitendem VKA (Warfarin)	2	Akute Behandlung der TVT und LE (Intermediärbehandlung)	2x täglich 5 mg (≥ 3 Monate)	VKA	3	Sekundär- bzw. Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (hier nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)	2x täglich 2,5 mg (12 weitere Monate)	VKA	<p>für das Wiederauftreten thromboembolischer Ereignisse eine Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos nicht fortgeführt werden kann.</p> <p>Diese Abwägung setzt eine patientenindividuelle Beurteilung der Erkrankungssituation voraus. Eine generalisierbare Abgrenzbarkeit der Patientengruppe aufgrund der genannten Kriterien, insbesondere hinsichtlich einer Indikationsstellung für oder gegen eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten, ist nicht gegeben. Das Anwendungsgebiet von Apixaban „zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.“ umfasst sowohl eine Behandlungsphase als auch eine Prophylaxe – Phase. Gemäß Fachinformation ist die Anwendung von Apixaban, sofern eine Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE indiziert ist, nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit 2 x täglich Eliquis 5 mg oder einem anderen Antikoagulant, mit einer Dosierung von 2 x täglich 2,5 mg fortzusetzen oder zu initiieren.</p> <p>Anhand der Fachinformation von Apixaban lässt sich die prolongierte Sekundärprophylaxe nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit Apixaban von der Therapiephase bis zu 6 Monaten dahingehend unterscheiden, dass die Dosierung nach 6 Monaten Behandlung anzupassen ist (von zuvor 2 x täglich 5 mg auf 2 x täglich 2,5 mg). Da die AMPLIFY-Studie nur die Therapie mit Apixaban bis zu einer</p>
Fragestellung	Indikation	Dosierung Apixaban	ZVT															
1	Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen	2x täglich 10 mg über 7 Tage	NMH (Enoxaparin) mit parallel einzuleitendem VKA (Warfarin)															
2	Akute Behandlung der TVT und LE (Intermediärbehandlung)	2x täglich 5 mg (≥ 3 Monate)	VKA															
3	Sekundär- bzw. Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (hier nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)	2x täglich 2,5 mg (12 weitere Monate)	VKA															

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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-Bericht Nr. 256 Seite 14 [2]	<p>Begründung:</p> <p>Das IQWiG unterscheidet in seiner Bewertung zu Apixaban (IQWiG-Bericht Nr. 256, z.B. Tabelle 2, Seite 14) zwischen einer Initial-Behandlung von tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) (Fragestellung 1) und parallel einzuleitender Prophylaxe bei Erwachsenen und einer Langzeitprophylaxe von rezidivierender TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT und LE) (Fragestellung 2).</p> <p>Aus unserer Sicht ist es wichtig, die Initial-Behandlung der VTE, die mindestens 5 Tage andauert und bis die Vitamin-K-Antagonisten (VKA) einen Zielbereich von INR 2-3 erreicht haben von der Intermediärbehandlung der VTE (≥ 3 Monate) zu unterscheiden. Darüber hinaus ist ein weiterer Behandlungszeitraum nach Abschluss von mindestens 3 Monaten – wie bereits vom IQWiG geschehen, in diesem Fall 6 Monate – als Langzeitprophylaxe zu bezeichnen (Fragestellung 2) [2].</p> <p>Die Unterscheidung der verschiedenen Behandlungsphasen ist aus folgenden Gründen wichtig:</p> <p>a) Der G-BA legt für Initialbehandlung und Behandlung der VTE („Sekundärprophylaxe“) unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien fest.</p>	Dauer von 6 Monaten in einer Dosierung von 2 x täglich 5 mg untersuchte, lassen sich aus der Studie keine Aussagen für die Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban über eine weiterführende Prophylaxe über 6 Monate hinaus in der Dosierung 2 x täglich 2,5 mg ableiten. Deshalb wird unter b) die Therapiesituation der prolongierten Sekundärprophylaxe separat bewertet.

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Apix- aban- Dossier Modul 3D Seite 10 [6]</p> <p>Fachin- forma- tion ELI- QUIS 5 mg Filmtab- letten Seite 1 [7]</p>	<p><i>Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) zur Initial-Behandlung (Antikoagulation) einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) sind niedermolekulare Heparine, die für diese Indikation zugelassen sind (z.B. Enoxaparin). Die Wirkstoffe sollen in den für die jeweilige Indikation zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert eingesetzt werden. Die ZVT zur (parallel einzuleitenden) Sekundärprophylaxe rezidivierender TVT bzw. LE bei Erwachsenen sind Vitamin-K-Antagonisten (VKA) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014) [6].</i></p> <p>Der G-BA spricht allgemein von einer Sekundärprophylaxe der VTE während die aktuelle Fachinformation von Apixaban unter 4.1 Anwendungsgebiet streng zwischen <i>Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen</i> unterscheidet [7].</p> <p>Während für die Behandlung der TVT und LE initial eine Dosierung von 2x 10 mg Apixaban für die ersten 7 Tage, gefolgt von 2x 5 mg empfohlen wird, wird für die anschließende Langzeitprophylaxe eine Dosierung von 2x 2,5 mg Apixaban nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT bzw. LE empfohlen.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)											
Fachinformation ELIQUIS 5 mg Filmtabletten Seite 1 [7]	<p>Tabelle 1</p> <table border="1" data-bbox="297 576 1167 860"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dosierungsschema</th> <th>Maximale Tagesdosis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Behandlung einer TVT oder LE</td> <td>10 mg, zweimal täglich für die ersten 7 Tage</td> <td>20 mg</td> </tr> <tr> <td>gefolgt von 5 mg, zweimal täglich</td> <td>10 mg</td> </tr> <tr> <td>Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer 6 monatigen Behandlung der TVT oder LE</td> <td>2,5 mg, zweimal täglich</td> <td>5 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Auszug: Aktuelle Fachinformation ELIQUIS® 5 mg Filmtabletten - Stand Juli 2014 [7]</p> <p>In Übereinstimmung mit der aktuellen Fachinformation ELIQUIS® 5 mg Filmtabletten würden wir daher den Begriff <i>Behandlung der TVT bzw. LE</i> gegenüber dem Begriff der <i>Sekundärprophylaxe</i> bevorzugen und vorschlagen, um die einzelnen Behandlungsphasen besser unterscheiden zu können.</p> <p>b) Die nicht-VKA orale Antikoagulanzen (NOAC) unterscheiden sich in ihrer Behandlungsstrategie während der Initial-Behandlung</p>		Dosierungsschema	Maximale Tagesdosis	Behandlung einer TVT oder LE	10 mg, zweimal täglich für die ersten 7 Tage	20 mg	gefolgt von 5 mg, zweimal täglich	10 mg	Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer 6 monatigen Behandlung der TVT oder LE	2,5 mg, zweimal täglich	5 mg	
	Dosierungsschema	Maximale Tagesdosis											
Behandlung einer TVT oder LE	10 mg, zweimal täglich für die ersten 7 Tage	20 mg											
	gefolgt von 5 mg, zweimal täglich	10 mg											
Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer 6 monatigen Behandlung der TVT oder LE	2,5 mg, zweimal täglich	5 mg											

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Fachin-formation XAR-LETO 20 mg Filmtab-letten Seite 1 [8]</p> <p>Fachin-formation PRADA-XA 150 mg Seite 1 [9]</p> <p>HOKU-SAI-VTE [10]</p>	<p>In Deutschland sind zurzeit drei NOACs (Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban) zur Behandlung der VTE zugelassen und mit Edoxaban ist ein weiterer Vertreter im europäischen Zulassungsverfahren.</p> <p><u>Initial-Behandlung und Therapie der VTE</u></p> <p>Rivaroxaban wird zur Initialbehandlung in hoher Dosierung von 2x 15 mg für 21 Tage eingesetzt, anschließend wird die Dosierung auf 1x 20 mg reduziert [8].</p> <p>Apixaban wird zur Initialbehandlung in hoher Dosierung von 2x 10 mg für 7 Tage eingesetzt, anschließend wird die Dosierung auf 2x 5 mg reduziert.</p> <p>Bei Dabigatran wird zur Initialbehandlung parenterales Heparin (insbesondere niedermolekulares Heparin) in therapeutischer Dosierung für mindestens 5 Tage eingesetzt, anschließend Dabigatran 2x 150 mg für die Akuttherapie und frühe Erhaltungsphase [9].</p> <p>Bei Edoxaban wurde in der pivotalen Phase III Studie Hokusai-VTE zur Initialbehandlung ebenfalls parenterales Heparin (insbesondere niedermolekulares Heparin) in therapeutischer Dosierung für mindestens 5 Tage eingesetzt, anschließend Edoxaban 1x 60 mg [10].</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>AWMF-Leitlinien Nr. 065/002 [11]</p> <p>Seite 9</p> <p>Seite 9</p>	<p>c) Initial-Behandlung und Therapie der VTE in den nationalen und internationalen Leitlinien</p> <p>Die nationalen AWMF-Leitlinien zur Therapie der VTE stammen vom Juni 2010 zu einem Zeitpunkt als die NOACs in Deutschland noch nicht zur Therapie der VTE zugelassen waren. Aus diesem Grund sind die Studienergebnisse der NOACs noch nicht berücksichtigt [11].</p> <p>Dort heißt es zur Initial-Behandlung und zur Therapie der VTE:</p> <p><i>Die initiale, parenterale Antikoagulation bei venöser Thromboembolie (VTE) sollte mindestens 5 Tage durchgeführt werden und immer so lange, bis eine INR >2,0 unter der parallel eingeleiteten oralen Antikoagulation über mindestens 24 Stunden erreicht worden ist.</i></p> <p>...</p> <p><i>Ziel der weiteren längerfristigen Antikoagulantientherapie („Sekundärprophylaxe“) ist es, die körpereigene Thrombolyse und damit die Rekanalisation der thrombotisch verschlossenen Venen zu fördern und venöse Thromboembolierезidive zu verhindern.</i></p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
ESC- Guide- lines Seite 2054 [12]	<p>Dies bedeutet, dass zwischen der Initial-Behandlung (mindestens 5 Tage) und einer längerfristigen Antikoagulantientherapie, unterschieden wird.</p> <p>In den aktuellen Europäischen Leitlinien (ESC) zur Diagnostik und Management der akuten Lungenembolie (2014) werden die unterschiedlichen Behandlungsstrategien der NOACs zur Antikoagulation nach venösen Thromboembolien aufgeführt [12].</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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 11 Overview of phase III clinical trials with non-vitamin K-dependent new oral anticoagulants (NOACs) for the acute-phase treatment and standard duration of anticoagulation after VTE

Drug	Trial	Design	Treatments and dosage	Duration	Patients	Efficacy outcome (results)	Safety outcome (results)
Dabigatran	RE-COVER ²⁹	Double-blind, double-dummy	Enoxaparin/dabigatran (150 mg b.i.d.) ^a vs. enoxaparin/warfarin	6 months	2539 patients with acute VTE	Recurrent VTE or fatal PE: 2.4% under dabigatran vs. 2.1% under warfarin	Major bleeding: 1.6% under dabigatran vs. 1.9% under warfarin
	RE-COVER II ³⁰	Double-blind, double-dummy	Enoxaparin/dabigatran (150 mg b.i.d.) ^a vs. enoxaparin/warfarin	6 months	2589 patients with acute VTE	Recurrent VTE or fatal PE: 2.3% under dabigatran vs. 2.2% under warfarin	Major bleeding: 15 patients under dabigatran vs. 22 patients under warfarin
Rivaroxaban	EINSTEIN-DVT ³⁵	Open-label	Rivaroxaban (15 mg b.i.d. for 3 weeks, then 20 mg o.d.) vs. enoxaparin/warfarin	3, 6, or 12 months	3449 patients with acute DVT	Recurrent VTE or fatal PE: 2.1% under rivaroxaban vs. 3.0% under warfarin	Major or CRNM bleeding: 8.1% under rivaroxaban vs. 8.1% under warfarin
	EINSTEIN-PE ³⁶	Open-label	Rivaroxaban (15 mg b.i.d. for 3 weeks, then 20 mg o.d.) vs. enoxaparin/warfarin	3, 6, or 12 months	4832 patients with acute PE	Recurrent VTE or fatal PE: 2.1% under rivaroxaban vs. 1.8% under warfarin	Major or CRNM bleeding: 10.3% under rivaroxaban vs. 11.4% under warfarin
Apixaban	AMPLIFY ³⁷	Double-blind, double-dummy	Apixaban (10 mg b.i.d. for 7 days, then 5 mg b.i.d.) vs. enoxaparin/warfarin	6 months	5395 patients with acute DVT and/or PE	Recurrent VTE or fatal PE: 2.3% under apixaban vs. 2.7% under warfarin	Major bleeding: 0.6% under apixaban vs. 1.8% under warfarin
Edoxaban	Hokusai-VTE ³⁸	Double-blind, double-dummy	LMWH/edoxaban (60 mg o.d.; 30 mg o.d. if creatinine clearance 30–50 ml/min or body weight <60 kg) vs. UFH or LMWH/warfarin	Variable, 3–12 months	8240 patients with acute DVT and/or PE	Recurrent VTE or fatal PE: 3.2% under edoxaban vs. 3.5% under warfarin	Major or CRNM bleeding: 8.5% under edoxaban vs. 10.3% under warfarin

b.i.d. = bis in die (twice daily); CRNM = clinically relevant non-major; DVT = deep vein thrombosis; o.d. = omni die (once daily); PE = pulmonary embolism; UFH = unfractionated heparin; VTE = venous thromboembolism.
^a Approved doses of dabigatran are 150 mg b.i.d. and 110 mg b.i.d.

Dies zeigt, dass bei der frühen Nutzenbewertung der NOACs die unterschiedlichen Behandlungsstrategien (Initial-Behandlung, Dauer

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	der Therapie der VTE bzw. Langzeitprophylaxe und deren Kontrollgruppen) zu berücksichtigen sind.	

Literaturverzeichnis

- [1] G-BA Beratung vom 02.07.2014 (2014) Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 (1) AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2014-B-035)
- [2] IQWiG-Berichte – Nr. 256 (2014) Apixaban (neues Anwendungsgebiet) Auftrag A14-28 Version 1.0 (Stand: 26.11.2014)
https://www.g-ba.de/downloads/92-975-628/2014-11-26_Nutzenbewertung%20IQWiG_Apixaban_nAWG.pdf
- [3] IQWiG (2013) Allgemeine Methoden – Version 4.1 vom 28.11.2013
https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf
- [4] Apixaban – Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 D vom 22.08.2014
https://www.g-ba.de/downloads/92-975-626/2014-08-22_Modul4D_Apixaban.pdf
- [5] Annex I des European Product Assessment Report (EPAR) ELIQUIS® 2.5 mg film-coated tablets (2014)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
- [6] Apixaban – Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 3 D vom 22.08.2014
https://www.g-ba.de/downloads/92-975-625/2014-08-22_Modul3D_Apixaban.pdf
- [7] Fachinformation ELIQUIS® 5 mg Filmtabletten (Stand: Juli 2014) www.roteliste.de (Zugriff: 16.12.2014)
- [8] Fachinformation XARELTO® 20 mg Filmtabletten (Stand: Juli 2014) www.roteliste.de (Zugriff: 16.12.2014)
- [9] Fachinformation PRADAXA® 150 mg Hartkapseln (Stand: September 2014) www.roteliste.de (Zugriff: 16.12.2014)
- [10] Hokusai-VTE (2013) Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *New Engl J Med* 369: 1406-1415
- [11] AWMF-Leitlinien (2010) Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie (AWMF-Leitlinien-Nr. 065/002 (Stand: 06/2010);
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/065-002.html>
- [12] ESC-Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism (2014) *Eur Heart Journal* 35: 3033-3080
<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2014/08/28/eurheartj.ehu283>

6.6 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	22.12.2014
Stellungnahme zu	Apixaban/Eliquis®
Stellungnahme von	<i>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 1. Dezember 2014 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®).</p> <p>Das IQWiG bewertet Apixaban hinsichtlich der Initial-Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie der Langzeitprophylaxe.</p> <p>Das IQWiG kommt zu dem Ergebnis:</p> <ol style="list-style-type: none">1. In der Initialbehandlung sieht es einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) über 28 basierend auf der AMPLIFY Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.2. Für die Patienten mit BMI unter 28 sowie in der Langzeitprophylaxe stellt das Institut keinen Zusatznutzen fest. <p>Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie besteht aus:</p> <ol style="list-style-type: none">a. niedermolekularen Heparinen (NMH) zur Initial-Behandlung einer TVT bzw. LEb. aus einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) für die (parallel einzuleitende) Sekundärprophylaxe rezidivierender TVT bzw. LE. <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>BI genannt), ist Zulassungsinhaber des Arzneimittels Dabigatranetexilat (Pradaxa®), das u.a. für die Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen eingesetzt wird (1) und nimmt im Folgenden Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG.</p>	
<p><u>Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</u></p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH. Fachinformation Pradaxa® 150 mg Hartkapseln (Dabigatranetexilat). Stand: September 2014. Available from: <http://www.fachinfo.de/> [Accessed 18.12.2014]

6.7 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.12.2014
Stellungnahme zu	Apixaban, Eliquis®
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</i> Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Tina Orben, 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>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte am 01.12.2014 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Apixaban (Eliquis®) von Bristol-Myers Squibb / Pfizer EEIG (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/132/).</p> <p>Nach der Erstbewertung ist dies nun die zweite Indikationserweiterung für Apixaban. Die Indikation lautet wie folgt:</p> <p>Apixaban ist zugelassen Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.</p> <p>Für die oben genannten Indikationen wurden folgende Interventionen mit den entsprechend vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) vom IQWiG bewertet:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen Zweckmäßige Vergleichstherapie: NMH (Enoxaparin) mit parallel einzuleitendem VKA (Warfarin)2. Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE) Zweckmäßige Vergleichstherapie: VKA <p>In der ersten Indikation unterteilt das IQWiG die Patientenpopulation nach kleiner gleich oder größer einem BMI von 28.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Von den drei gebildeten Subpopulationen sieht das IQWiG lediglich in der Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen bei Patienten mit BMI > 28 kg/m² einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Der Hersteller beansprucht einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen. Die Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE) war kein Bestandteil des Herstellerdossiers.</p>	
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG keinen medizinisch-fachlichen Berater eingebunden, obgleich eine solche Einbindung entsprechend den Angaben im Abschnitt 1.1 der Nutzenbewertung explizit vorgesehen war. Ferner heißt es: <i>„Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.“</i> An dieser Stelle ist abermals kritisch zu hinterfragen, aus welchen Gründen bei einer chronischen und häufigen Erkrankung kein medizinischer Experte die notwendigen Voraussetzungen des Instituts erfüllen konnte. Die fehlende Einbindung einer medizinischen-fachlichen Expertise ist umso kritischer zu hinterfragen, da zudem auch eine Einbindung von Fachgesellschaften und Patientenvertretern erfolglos blieb.</p> <p>Die Fragen an externe Personen und deren Antworten dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nut-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zenbewertung 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>Die im Abschnitt 2.3.2.2 aufgeführten Subgruppenanalysen und die daraus abgeleiteten Beurteilungen folgen in der vorliegenden Nutzenbewertung wiederholt einem IQWiG-eigenen abstrakten Formalismus, ohne dass eine Vielzahl von methodischen Limitationen und pathophysiologischen Überlegungen hinreichend gewürdigt werden. Nach einer Vielzahl von untersuchten Subgruppen zu mehreren Endpunkten und potenziellen Modifikatoren erzeugen die vom IQWiG abgeleiteten Empfehlungen den potenziell fälschlichen Eindruck einer Pseudogenauigkeit oder lassen sich nicht mehr nachvollziehen. Eine differenzierte Diskussion zur Plausibilität der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen findet beim IQWiG nicht statt. Formale Instituts-eigene Schwellenwerte für eine Effektmodifikation genügen hier offenbar der Ableitung von Empfehlungen an den Auftraggeber. Jegliche Diskussionpunkte des pU werden z.B. mit einer lapidaren Feststellung kommentiert: „<i>Der Interpretation der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen durch den pU wird nicht gefolgt, zumal das Ergebnis zu nicht tödlichen LE konsistent zu dem bei nicht tödlichen TVT (siehe Abschnitt 2.3.2.1) ist.</i>“ Bei der zusätzlich unterstellten Konsistenz</p>	<p>Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) adressiert im öffentlichen Bewertungsbericht zu Apixaban die auf grund der Subgruppenanalyse hinsichtlich des Merkmals BMI festgestellte Interaktion. Auch wenn aus statistischer Sicht der Befund robust erscheint, ist jedoch ein medizinischer Kausalzusammenhang zwischen den beobachteten Studienergebnissen und dem erwarteten pharmakologischen Effekt von Apixaban anhand der vorliegenden Daten nicht plausibel begründbar, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die höchste Konzentration von Apixaban bei Patienten mit einem niedrigeren BMI erreicht wird, während die VKA Dosierung durch die INR Titration anhand des Körpergewichts angepasst wird. Weiterhin sind die Effektmodifikationen hauptsächlich bei einer Art der Kategorisierung des BMI auffällig. Sowohl bei Anwendung der BMI Kategorisierung gemäß Kriterien der WHO (BMI Kategorie II: 25 kg/m²; 25 29,9 kg/m²; 30 34,9 kg/m²; < 35 kg/m²) als auch bei der kategorialen Betrachtung nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 < 100 kg, ≥ 100 kg) sind diese Ergebnisse nicht in diesem Ausmaß festzustellen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Ergebnisse kann es sich allenfalls um eine subjektive Einschätzung des Instituts handeln, da eine Analyse zu den „nicht-tödlichen LE“ als auch den „tödlichen LE“ in Kombination mit dem Vergleich der „nicht tödlichen LE“ mit „nicht tödlichen TVT“ keineswegs als eindeutig konsistent zu interpretieren sind.</p> <p>Auf S. 51 der vorliegenden Nutzenbewertung schreibt das Institut hinsichtlich der durchgeführten Subgruppenanalysen: <i>„In dem Dossier wurde gemäß den gesetzlichen Vorgaben eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und Geschlecht untersucht.“</i> Hieraus könnte der potenziell verwirrende Eindruck entstehen, dass der Gesetzgeber es den Herstellern vorgeschrieben hätte, regelhaft in Dossiers Subgruppenanalysen auf Effektmodifikation zum Alter und zum Geschlecht durchzuführen. Eine solche gesetzliche Vorgabe besteht nach Auffassung des vfa nicht, und kann allenfalls aus der Insituts-eigenen Exegese des § 139a SGB V abgeleitet werden.</p> <p>Im Abschnitt 2.3.2.1 der Nutzenbewertung stellt das IQWiG zum Komplex „Größere Blutungen“ fest: <i>„Für den Endpunkt größere Blutungen ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin. Ein Beleg kann in diesem Fall nicht abgeleitet werden, obwohl die hierfür zusätzlich geforderten Kriterien teilweise erfüllt sind: neben der besonderen Qualität der Studie ist der zugehörige p-Wert sehr klein ($p < 0,001$). Jedoch zeigt die Überprüfung der Konsistenz zwischen den geografischen Regionen einen Hinweis auf Interaktion ($p = 0,198$; siehe Abbildung 1, Anhang C). Somit wird von einer Inkonsistenz zwischen den Ergebnissen der geografischen Regionen ausgegangen.“</i> Im Anhang C der Subgruppenanalysen nach geografischer Region zeigt sich jedoch, dass die angebliche Inkonsistenz aus einem vom IQWiG formal eigens verwendeten Schwellenwert von 0,2 (für einen Hinweis auf Effektmodifikation) bei einem p-Wert = 0,198 und $I^2 =$</p>	<p>Deshalb werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Effektmodifikationen durch das Merkmal BMI für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht weitergehend berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>35,7% resultiert. Ebenso zeigt sich, dass insbesondere die absolut größte und für die Übertragbarkeit auf Deutschland relevante Subgruppe für die europäische Region mit einem RR von 0,17 (KI 95%: 0,07 bis 0,42) deutlich im Einklang mit dem Gesamtergebnis steht. Einer aus abstrakt-formalen (und lediglich Instituts-eigenen) Erwägungen abgeleiteten Inkonsistenz kann daraus nicht gefolgt werden.</p> <p>Der vom IQWiG im Abschnitt 2.6.2.5.3 vorgenommenen Aufteilung der in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten und nicht berücksichtigten Endpunkte kann nach Auffassung des vfa nicht gefolgt werden. Vor dem Hintergrund der angestrebten Verfahrenstransparenz, wäre eine Darstellung der verwendeten Kriterien wünschenswert, woraus nachvollziehbar entnommen werden kann, wie das IQWiG die direkte Patientenrelevanz von Endpunkten/Ereignissen ermittelt. Anderenfalls verbleibt die vom IQWiG vorgenommene Systematik der Dichotomisierung der Ereignisse in patientenrelevante, nicht patientenrelevante oder solche mit dem für das IQWiG unklaren bzw. nicht erkennbaren patientenrelevanten Nutzen dem Leser weitgehend vorenthalten.</p> <p>Im Abschnitt 2.6.2.4.1 stellt das IQWiG fest: <i>„Weiterhin wird darauf verwiesen, dass die Therapiegüte der zweckmäßigen Vergleichstherapie (bestimmt anhand des Ausmaßes der Zeit im therapeutischen Bereich [TTR] von INR 2,0 bis 3,0) in der AMPLIFY-Studie (Median ca. 60 %, Median in Deutschland ca. 70 %) übereinstimmt mit einer vom pU in Modul 3 D dargestellten aktuellen retrospektiven Datenbankstudie. Diese Studie wurde in Deutschland durchgeführt und ergab eine mediane TTR von etwa 60 % [11].</i></p> <p><i>Die vom pU aufgeführten Angaben sind nachvollziehbar. Insgesamt gibt es keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.“</i> Vor dem Hintergrund dieser Feststellung des Instituts sind die tragenden Gründe des G-BA</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zum Beschluss zu Apixaban (zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien) vom 20.06.2013 abermals auf ihre Plausibilität und Nachvollziehbarkeit zu hinterfragen, da bei einem nahezu identischen Datenhintergrund für den Versorgungskontext in Deutschland im Mittel ein erheblich besserer Wert der INR-Einstellung bei den betroffenen Patienten angenommen wurde.</p>	
<p>Die Erstellung der vorliegenden Stellungnahme wurde maßgeblich dadurch beeinträchtigt, dass eine Auseinandersetzung mit einer Würdigung der vorgetragenen Argumente zum zurückliegenden Verfahren von Apixaban nicht möglich war (Prophylaxe von Schlaganfällen; Beginn des Verfahrens am 01.01.2013, Beschluss vom 20.06.2013). Vergleichbar mit anderen Nutzenbewertungsverfahren liegen auch 1,5 Jahre nach der Beschlussfassung weder die eingegangenen Stellungnahmen noch eine Würdigung der vorgetragenen Argumente als Teile einer (in der Verfo des G-BA verankerten) zusammenfassenden Dokumentation als veröffentlichte Dokumente vor. Hierzu heißt es im 5. Kapitel § 4 Abs. 2 Verfo des G-BA:</p> <p><i>„Über die Durchführung der Nutzenbewertung wird eine zusammenfassende Dokumentation erstellt. Die zusammenfassende Dokumentation enthält: 1. Beschreibung des Verfahrensablaufs, 2. zugrundeliegende Nutzenbewertung und Dossier, 3. eingegangene Stellungnahmen aus der schriftlichen und mündlichen Anhörung, 4. Würdigung der vorgetragenen Argumente, 5. Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss.“</i></p> <p>Ferner heißt es hinsichtlich der Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen im 5. Kapitel § 19 Abs. 3 Verfo des G-BA:</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>„Die schriftlich und mündlich abgegebenen Stellungnahmen nach Absatz 1 und 2 werden in die Entscheidung über die Beschlussfassung der Nutzenbewertung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V einbezogen. Für die Auswertung der Stellungnahmen gilt 1. Kapitel § 10 Absatz 3 VerfO.“</i></p> <p>Im 1. Kapitel § 10 Abs. 3 der VerfO heißt es zudem:</p> <p><i>„Die fristgerecht eingehenden Stellungnahmen werden durch den Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der</i></p> <p><i>a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen,</i></p> <p><i>b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen und</i></p> <p><i>c) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf hervorgehen müssen.“</i></p> <p>Nach Auffassung des vfa gilt daher: 1. Die fehlende Transparenz hinsichtlich der eingegangenen Stellungnahmen erschwert aufgrund der vom G-BA praktizierten asymmetrischen Informationsverteilung zunächst die inhaltliche Auseinandersetzung im Rahmen der nachgelagerten mündlichen Anhörungen. 2. Es besteht nach Beschlüssen des G-BA regelhaft keine Nachvollziehbarkeit, inwiefern der eingegangene externe Sachverstand hinreichend gewürdigt und bei der internen Entscheidungsfindung zur Nutzenbewertung berücksichtigt wurde. 3. Für die anschließenden Verfahren in denselben oder vergleichbaren Anwendungsgebieten wird das Stellungnahmeverfahren erheblich erschwert, da eine Würdigung der in den zurückliegenden Verfahren vorgetragenen Argumente oft nicht rechtzeitig möglich ist.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Grundsätzlich besteht nach Auffassung des vfa hierbei ein erheblicher Verbesserungsbedarf bei der Umsetzung der Verfahrensordnung, da die aktuelle Praxis zumindest als inhaltlich nicht adäquat und zeitlich unverhältnismäßig erscheint.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

6.8 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Datum	22. Dezember 2014
Stellungnahme zu	Apixaban neues Anwendungsgebiet
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die Nutzenbewertung von Apixaban ist die erste für ein Medikament zur Therapie und zur sekundären Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien bei Erwachsenen. Apixaban gehört zur Gruppe der direkt wirksamen, oralen Antikoagulanzen (DOAC). Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA für die initiale Therapiephase niedermolekulare Heparine und für die Sekundärprophylaxe Vitamin-K-Antagonisten (VKA) festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer sieht den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der IQWiG Bericht sieht den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Initialbehandlung bei Patienten mit einem Body Mass Index >28 kg/m², keinen Zusatznutzen bei nicht-adipösen Patienten und in der Langzeitprophylaxe. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprach dem Stand des Wissens zum Planungszeitpunkt der Zulassungsstudie und entspricht dem ersten Schritt der Differenzialtherapie. Allerdings sind in Deutschland mit Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®) zwei weitere orale Antikoagulantien in derselben Indikation zugelassen. Dieser zweite Schritt der Differenzialtherapie mit Entscheidung zwischen den direkt wirksam, oralen Antikoagulanzen wird bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt. Für die prolongierte Antikoagulation über 6-12 Monate hinaus ist Placebo die zweckmäßige Vergleichstherapie.• Bei Mortalität und Morbidität ist Apixaban über 3-6 Monate gleich wirksam wie Heparin, gefolgt von Warfarin.	<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 und Rivaroxaban bislang noch als unzureichend bewertet. Es liegen derzeit noch nicht ausreichend Erfahrungswerte im Vergleich zu anderen Arzneimitteln für dieses Anwendungsgebiet vor.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Die Rate von Nebenwirkungen, insbesondere von schweren und von klinisch relevanten, nicht-schweren Blutungen, ist unter Apixaban signifikant niedriger.• Vorteile für Patienten liegen in der fehlenden Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen der Blutgerinnungswerte und dem verminderten Risiko der Interaktion von Vitamin-K-Antagonisten mit Nahrungsmitteln, Nahrungsergänzungsmitteln, verordnungspflichtigen sowie rezeptfreien Medikamenten.• Die Subgruppenbildung nach BMI ist medizinisch und methodisch nicht sinnvoll.• Daten zum Zusatznutzen einer prolongierten Sekundärprophylaxe über 12 Monate hinaus wurden im Dossier leider nicht vorgelegt.• Ergebnisse von Studien zum direkten Vergleich von Apixaban mit Dabigatran oder Rivaroxaban liegen ebenfalls nicht vor.	
<p>2. Einleitung</p> <p>Tiefe venöse Thrombosen und Lungenembolien sind Ausdruck desselben Krankheitsbildes, häufig treten sie gemeinsam auf. Zusammengefasst werden sie als Venöse Thrombembolien (VTE) bezeichnet. Die Inzidenz liegt bei 1-2/1.000 Einwohner/Jahr. Damit gehören VTE zu den häufigen Erkrankungen. VTE sind mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert [1, 2]. Kurzfristige Ziele der Therapie sind Vermeidung von Gewebsschädigung und Reduktion der Mortalität, langfristige Ziele sind Vermeidung von chronischer Morbidität und Vermeidung von Rezidiven.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen
<p>3. Stand des Wissens</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bisheriger Therapiestandard ist die initiale, kurzfristige parenterale Gabe von Heparinen ≥ 5 Tage, gefolgt von einer überlappenden Sekundärprophylaxe mit oralen Vitamin-K-Antagonisten über 3–6 Monate [1, 2]. Jenseits dieser Therapiedauer besteht eine große Unsicherheit in der Indikationsstellung und Durchführung einer prolongierten Sekundärprophylaxe. Optionen sind die Beendigung der Therapie ohne weitere Antikoagulation oder die therapeutische Antikoagulation mit VKA (INR2-3). Die Datengrundlage randomisierter Studien ist relativ dünn [3, 4, 5], hat aber diesen Standard weltweit etabliert [1, 2, 3]. Die Studien zu den oralen Vitamin K Antagonisten wurden mit Warfarin durchgeführt, nicht mit dem in Deutschland üblichen Phenprocoumon (Marcumar®). Nur Patienten mit Dosierungen im therapeutischen Bereich profitieren von der oralen Prophylaxe. Dies erfordert eine sorgfältige Therapieadhärenz. Probleme der Therapie mit VKA liegen vor allem in den vielfältigen Interaktionsmöglichkeiten mit Nahrungsmitteln, Nahrungsergänzungstoffen sowie rezeptfreien und verordnungspflichtigen Medikamenten mit der daraus resultierenden Erhöhung des Blutungsrisikos oder aber in einer Abnahme der Wirksamkeit. Der klinische Bedarf an Alternativen zur Therapie mit den Vitamin-K-Antagonisten hat zur Entwicklung neuer oraler Antikoagulanzen geführt.</p> <p>Sie können pharmakologisch in zwei Gruppen eingeteilt werden:</p> <ul style="list-style-type: none">- direkte Thrombin-Inhibitoren (Dabigatran)- direkte Faktor Xa-Inhibitoren (Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban). <p>Seit 2009 wurden die Ergebnisse großer, randomisierter klinischer Studien zur Initialtherapie und zur Sekundärprophylaxe mit diesen vier Substanzen publiziert, siehe Tabelle 1.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

Tabelle 1: Direkt wirksame, orale Antikoagulanzen bei Patienten mit venösen Thrombembolien

Erstau- tor / Jahr	Studie	Pati- enten	Kon- trolle	Neue Therapie	N ¹	VTE ² (%)	Blu- tung ³ %	TT R ⁴
Schul- man 2009 [6]	RE-CO- VER I	VTE	Hepa- rin Warfa- rin	Heparin Dabigat- ran	2539	2,1 vs 2,4 ⁶ n. s. ⁷	1,9 vs 1,6 n. s.	60

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung										Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
Schulman 2014 [7]	RE-COVER II	VTE	Heparin Warfarin	Heparin Dabigatran	2589	2,2 2,3 n. s.	vs	1,7 1,2 n. s.	vs	57		
Bauer-sachs, 2010 [8]	EIN-STEIN	VTE	Heparin Warfarin	Rivaroxaban	3449	3,0 2,1 n. s.	vs	0 0,7 n. s.	vs	57,7		
Büller, 2012 [9]	EIN-STEIN-PE	PE ⁵	Heparin Warfarin	Rivaroxaban	4832	1,8 2,1 n. s.	vs	2,2 1,1 p = 0,003	vs	62,7		
Agnelli 2013 [10]	AMPLIFY	VTE	Enoxaparin Warfarin	Apixaban	5395	2,7 2,3 n. s.	vs	1,8 0,6 p < 0,001	vs	61		

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung										Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Büller 2013 [11]	HO- KUSAI- VTE	VTE	Hepa- rin Warfa- rin	Heparin Edox- aban	8240	3,5	vs	1,6	vs	63, 5	
<p>¹ N - Anzahl Patienten; ² VTE – venöse Thrombembolien; ³ Blutung – schwere Blutung; ⁴ TTR - Time in Therapeutic Range, Zeit im therapeutischen Bereich zwischen 2,0 und 3,0 in % der Zeit; ⁵ PE – Lungenembolie (pulmonary embolism), DVT – tiefe Venenthrombose (deep vein thrombosis); ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ n. s. - nicht signifikant;</p> <p>Die Studien unterscheiden sich in Details wie der Verteilung von Krankheitsbildern (Lungenembolie oder tiefe Venenthrombose), Ethnie, der initialen Therapie (Heparin oder kein Heparin), Durchführung (doppelblind oder open label), Design (Überlegenheit oder Nicht-Unterlegenheit) und Laufzeit. Bei den Einschlusskriterien, der initialen Diagnostik und der Methodik der Verlaufsbeobachtung sind sie vergleichbar.</p> <p>Aufgrund der oben dargestellten Daten wurden Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban von FDA und EMA zur Therapie und Sekundärprophylaxe venöser Thrombembolien zugelassen.</p>											

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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 der AMPLIFY-Studie [10]. In dieser Studie wurde Apixaban gegen initiales Heparin, gefolgt von Warfarin, getestet. Die Studie umfasste 5395 Patienten und wurde weltweit an 358 Studienzentren durchgeführt. Das Design war ein doppelblind randomisiert mit dem Ziel der Nicht-Unterlegenheit von Apixaban gegenüber dem Vergleichsarm. Die Ergebnisse wurden im New England Journal of Medicine veröffentlicht.</p> <p>Die AMPLIFY-Studie wurde fortgesetzt in der Extensionsstudie AMPLIFY EXT, in der 2486 Patienten nachfolgend in drei Arme Placebo, Apixaban 2 x 2,5 mg tgl. (Hochrisikoprophylaxedosis), bzw. Apixaban 2 x 5mg tgl. (Therapiedosis) für weitere zwölf Monate prospektiv doppelblind randomisiert wurden [12].</p>	
	<p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Initialtherapie: niedermolekulare Heparine, die für diese Therapie zugelassen sind (z. B. Enoxaparin) - Sekundärprophylaxe: Vitamin K Antagonisten 	<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 und Rivaroxaban bislang noch als unzureichend bewertet. Es liegen derzeit noch nicht ausreichend Erfahrungswerte im Vergleich zu anderen Arzneimitteln für dieses Anwendungsgebiet vor.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Diese Vergleichstherapie entspricht dem ersten Schritt der Differenzialtherapie bei VTE-Patienten. Nicht abgebildet in der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der zweite Schritt der Entscheidung zwischen einem der drei zugelassenen, direkt wirksamen, oralen Antikoagulanzen.</p> <p>Ebenfalls nicht abgebildet ist das Vorgehen nach der initialen Sekundärprophylaxe über 6 Monate hinaus. Hier ist Placebo die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>	<p>Insbesondere für die Behandlungsdauer von länger als 6 Monaten, wird vorausgesetzt, dass die Patienten ein erhöhtes Risiko für rezidivierende TVT und LE aufweisen und eine weiterführende medikamentöse Prophylaxe erforderlich ist. Für diese Patienten kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie Vitamin-K-Antagonisten in Frage.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde das therapeutische Problem dargestellt, dass nach Abschluss einer 6-monatigen antikoagulatorischen Behandlung abzuwägen ist, inwieweit der Nutzen einer verlängerten oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten durch die damit verbundenen Risiken, insbesondere Blutungen, aufgehoben und nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und Einschätzung des Arztes bei Patienten mit einem verbleibenden Risiko für das Wiederauftreten thromboembolischer Ereignisse eine Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos nicht fortgeführt werden kann.</p> <p>Diese Abwägung setzt eine patientenindividuelle Beurteilung der Erkrankungssituation voraus. Eine generalisierbare Abgrenzbarkeit der Patientengruppe aufgrund der genannten Kriterien, insbesondere hinsichtlich einer Indikationsstellung für oder gegen eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten, ist nicht gegeben.</p> <p>Von einer separaten Betrachtung dieser Patientenpopulation wird deshalb abgesehen</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 2. Initialtherapie und Antikoagulation über 6-12 Monate</p> <p>4. 2. 1. Endpunkte</p> <p>4. 2. 1. 1. Mortalität</p> <p>Die Überlebenszeit ist ein relevanter Endpunkt bei Patienten mit Lungenembolien. Vor allem Patienten mit instabiler Hämodynamik haben eine erhöhte Mortalität. Sie waren in der AMPLIFY-Studie ausgeschlossen. Die Mortalität ist in dem kombinierten Studienendpunkt „symptomatische rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ integriert. Die Rate verstorbener Patienten aller Ursachen war zwischen den Studienarmen nicht unterschiedlich (1,9% vs 1,5%).</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde in der AMPLIFY-Studie als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt erfasst. Todesfälle wurden durch ein zentrales Komitee adjudiziert und in VTE-bedingte, kardiovaskuläre und sonstige Todesfälle eingeteilt. Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier neben der Gesamtmortalität (alle Todesursachen) Auswertungen für kardiovaskuläre Mortalität und VTE-bedingten Tod dar. Separate Auswertungen für tödliche TVT und tödliche LE liegen nicht vor.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wird nicht die Mortalität aufgrund spezifischer Todesursachen sondern die Gesamtmortalität relevant erachtet.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für diesen Endpunkt ist ein Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin / Warfarin nicht belegt</p>
	<p>4. 2. 1. 2. Morbidität</p> <p>Ziel der Sekundärprophylaxe ist die Verhinderung weiterer venöser Thromboembolien. In der Zulassungsstudie mit einer Dosierung von Apixaban von 2x5 mg fand sich innerhalb von 6 Monaten kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (2,7% vs 2,3%).</p>	<p>Der primäre Endpunkt der AMPLIFY-Studie, eine Kombination aus symptomatischen rezidivierenden venösen Thromboembolien (VTE) oder VTE-bedingtem Tod, wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Wie auch schon bei dem Endpunkt Mortalität beschrieben, ist für die Nutzenbewertung die Gesamtmortalität von Relevanz. Folglich sollte diese in dem kombinierten Endpunkt umfasst sein. Deshalb wird ebenso der kombinierte Endpunkt aus symptomatischen rezidivierenden venösen Thromboembolien (VTE)</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>oder kardiovaskuläre Mortalität nicht berücksichtigt. Für die als sinnvoll erachteten Kombinationsendpunkte „symptomatische nicht tödliche und tödliche TVT“ und „symptomatische nicht tödliche und tödliche LE“ liegen keine separaten Auswertungen vor.</p> <p>Kombinierter Endpunkt: symptomatische, rezidivierende VTE (nicht tödliche TVT oder nicht tödliche LE) oder Gesamtmortalität</p> <p>Dieser Wirksamkeitsendpunkt umfasst die Kombination aus symptomatischen rezidivierenden VTE (definiert als nicht-tödliche proximale TVT oder nicht-tödliche LE) oder Gesamtmortalität (Todesfälle mit allen Ursachen).</p> <p>Für den Endpunkt zeigt sich in der Gesamtbetrachtung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, deshalb ist für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin / Warfarin nicht belegt.</p>
	<p>4. 2. 1. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurde nicht erhoben. Das ist bedauerlich, weil hierin aus Patientensicht ein wesentlicher Vorteil der neuen oralen Antikoagulanzen liegt. Das Monitoring von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) durch regelmäßig notwendige Blutentnahmen und Messwert-adaptierter Dosierungsanpassung ist belastend. Wirksamkeit besteht nur bei Erreichen von</p>	<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt und wird in die Bewertung eingeschlossen.</p> <p>Daten zu diesem Endpunkt wurden in der eingeschlossenen AMPLIFY-Studie nicht erhoben. Ein Zusatznutzen für diesen Endpunkt ist für Apixaban nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>INR-Werten im therapeutischen Bereich. Wegen der indirekten Wirkung der VKA auf die Synthese von Gerinnungsfaktoren in der Leber schwankt der INR-Wert auch in Abhängigkeit von Nahrungsmitteln und der Metabolisierung anderer Medikamente. Der VKA-Patient ist ein regelmäßiger Arztbesucher. Die Frequenz der Kontrollen ist abhängig von der Stabilität der Gerinnungswerte. Unter Therapie mit den neuen oralen Antikoagulanzen sind diese Kontrollen nicht erforderlich.</p> <p>Diese Belastung der VKA-Patienten ist im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht abgebildet.</p>	
	<p>4. 2. 1. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Unter Apixaban traten signifikant weniger schwere Blutungen als unter VKA-Therapie auf (1,8% vs 0,6%, p<0,001). Auch beim Endpunkt „klinisch relevante, nicht schwerwiegende Blutungen“ war der Unterschied statistisch signifikant (8,0% vs 3,6%, p<0,001).</p>	<p>Schwere Blutungen waren in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis“ definiert als eine klinisch akute Blutung, die von einem oder mehreren Kriterien definiert waren: einem Hämoglobinabfall ≥ 2 g/dL, Transfusion von zwei oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentrat, Blutungen, welche in einem kritischen Organsystem auftraten oder Blutungen mit tödlichem Ausgang.</p> <p>Für den Endpunkt schwere Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis für einen geringeren Schaden von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin/Warfarin. Schwere Blutungen traten im Apixaban-Arm signifikant seltener auf als in der Vergleichsgruppe. (0,6% vs. 1,8%; ARR 1,2 %; RR 0,31 [0,17; 0,55]). Schwere Blutungen sind als schwerwiegende Nebenwirkung einzustufen. Jedoch handelt es sich bei der durch die Behandlung mit Apixaban erzielte</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>absolute Risikoreduktion für diesen Endpunkt von 1,2 % um eine im Ausmaß nicht relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen, sodass anhand der Größenordnung des Effektes für diesen Endpunkt kein beträchtlicher Zusatznutzen abzuleiten ist.</p> <p>Klinisch relevante nicht schwere Blutungen waren in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)“ definiert als eine klinisch akute Blutung, die beispielsweise von einem oder mehreren Kriterien begleitet wurde: jegliche Blutung, die die Hämodynamik beeinflusst, jegliche Blutung, die zur Hospitalisierung führt, Nasenbluten (Epistaxis), Zahnfleischbluten, das spontan auftritt etc.</p> <p>Klinisch relevante nicht schwere Blutungen traten unter Apixaban seltener als unter Warfarin auf (3,8 % vs. 8,0 %; ARR 4,2 %; RR 0,48 [0,38; 0,60]).</p> <p>Für den Endpunkt klinisch relevante nicht schwere Blutungen ergibt sich ein geringerer Schaden von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin.</p> <p>Da es sich um die Verringerung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen handelt, wird für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen von Apixaban festgestellt, dessen Ausmaß als gering bewertet wird.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 2. 2. Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland</p> <p>Deutsche Studienzentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt. Die Ergebnisse zur TTR (Time in Therapeutic Range, Zeit im therapeutischen Bereich zwischen 2,0 und 3,0 in % der Zeit) im Kontrollarm waren in Deutschland vergleichbar mit denen der Gesamtstudie.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen</p>
	<p>4. 2. 3. Subgruppenbildung</p> <p>Die Berechnungen des IQWiG identifizierten den BMI als methodisch relevanten Faktor. Für Patienten mit einem BMI ≤ 28 wurde kein Zusatznutzen, für Patienten mit einem BMI > 28 wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen berechnet. Der Unterschied gegenüber der Gesamtpopulation beruht vor allem auf einer signifikant niedrigeren Rate nicht-tödlicher venöser Thrombembolien unter Apixaban bei übergewichtigen Patienten.</p> <p>Kritisch methodisch ist hier anzumerken, dass diese Subgruppenanalyse nur exploratorischen Charakter hat. Die AMPLIFY-Studie war nicht darauf angelegt, einen signifikanten Unterschied für Patienten mit einem höheren BMI zu belegen. Entsprechend handelt es sich um einen prognostischen, nicht um einen prädiktiven Marker.</p> <p>Medizinisch ist die Subgruppenbildung erstaunlich. Auf wissenschaftlichen Kongressen wird z. Zt. diskutiert, ob es für sehr adipöse Patienten überhaupt ausreichend Daten für einen Einsatz von direkt wirksamen, oralen</p>	<p>Des Weiteren liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal BMI Kategorie I vor (Interaktionstest $p = 0,072$). Diese Effektmodifikation durch das Merkmal BMI Kategorie I trifft auch für die Endpunkte symptomatische nicht tödliche TVT und symptomatische nicht tödliche LE zu.</p> <p>Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) adressiert im öffentlichen Bewertungsbericht zu Apixaban die aufgrund der Subgruppenanalyse hinsichtlich des Merkmals BMI festgestellte Interaktion. Auch wenn aus statistischer Sicht der Befund robust erscheint, ist jedoch ein medizinischer Kausalzusammenhang zwischen den beobachteten Studienergebnissen und dem erwarteten pharmakologischen Effekt von Apixaban anhand der vorliegenden Daten nicht plausibel begründbar, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die höchste Konzentration von Apixaban bei Patienten mit einem niedrigeren BMI erreicht wird, während die VKA-Dosierung durch die INR-Titration anhand des Körpergewichts angepasst wird. Weiterhin sind die Effektmodifikationen hauptsächlich bei einer Art der Kategorisie-</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Antikoagulanzen gibt. Bei Patienten mit niedrigem BMI können auch maligne Tumoren als Grundkrankheit vorgelegen haben. Dies unterstreicht eine Heterogenität der Patientenpopulation, die in ihrer multifaktoriellen Zusammensetzung mit dem BMI nicht angemessen abgebildet wird.</p> <p>Der IQWiG Bericht wurde ohne externe Sachverständige und ohne Patientenbeteiligung erstellt.</p>	<p>rung des BMI auffällig. Sowohl bei Anwendung der BMI-Kategorisierung gemäß Kriterien der WHO (BMI Kategorie II: 25 kg/m²; 25-29,9 kg/m²; 30-34,9 kg/m²; < 35 kg/m²) als auch bei der kategorialen Betrachtung nach Körpergewicht (≤ 60 kg, $> 60 - < 100$ kg, ≥ 100 kg) sind diese Ergebnisse nicht in diesem Ausmaß festzustellen.</p> <p>Deshalb werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Effektmodifikationen durch das Merkmal BMI für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht weitergehend berücksichtigt.</p>
	<p>4. 3. Prolongierte Antikoagulation für weitere 12 Monate</p> <p>In der Studien AMPLIFY EXT fand sich für den primären, zusammengefassten Endpunkt aus symptomatischer Rezidiv-VTE oder VTE-assoziiertem Tod für beide Dosen von Apixaban (2 x 2,5 mg oder 2 x 5 mg) eine hochsignifikante Reduktion gegenüber Placebo mit (8,8% vs 1,7%, p<0,001). Daten zur Lebensqualität wurde leider nicht erhoben. Die Sicherheitsendpunkte schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungskomplikationen zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Ereignisrate zwischen Placebo und den beiden Dosierungen von Apixaban.</p>	<p>Da die AMPLIFY-Studie nur die Therapie mit Apixaban bis zu einer Dauer von 6 Monaten in einer Dosierung von 2 x täglich 5 mg untersuchte, lassen sich aus der Studie keine Aussagen für die Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban über eine weiterführende Prophylaxe über 6 Monate hinaus in der Dosierung 2 x täglich 2,5 mg ableiten.</p>
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Apixaban ist das dritte, direkt wirksame orale, für die Therapie und die Sekundärprophylaxe von VTE-Patienten zugelassene Antikoagulanz. Die Wirksamkeit ist vergleichbar mit der von Heparin, gefolgt von Warfarin. Der</p>	<p>Für die Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen liegt in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Er-</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Zusatznutzen von Apixaban liegt in der niedrigeren Rate von Nebenwirkungen, vor allem von schweren Blutungen. Vorteile für die Patienten liegen in der fehlenden Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen der Blutgerinnungswerte und dem verminderten Risiko der Interaktion von Vitamin K Antagonisten mit Nahrungsmitteln, Nahrungsergänzungsmitteln, verordnungspflichtigen sowie rezeptfreien Medikamenten.</p> <p>Apixaban ist das erste direkt wirksame orale Antikoagulanz, für das die überlegene Wirksamkeit in der prolongierten Sekundärprophylaxe ohne Erhöhung des Blutungsrisikos im Vergleich zu Placebo gezeigt werden konnte.</p>	<p>gebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen ein Zusatznutzen für Apixaban gegenüber Warfarin und Enoxaparin vor.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Apixaban 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 handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen und eine nur moderate Verringerung von schwerwiegenden Nebenwirkungen.</p> <p>Eine Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens als beträchtlich ist nicht gerechtfertigt, da insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Überlebensdauer und keine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung erzielt wurde, die als bislang nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu werten wären.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. S2k Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. 2010. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002_S2_Diagnostik_und_Therapie_der_Venenthrombose_und_der_Lungenembolie_06-2010_2_.pdf
2. S3 Leitlinie: Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), 2010. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-001l_S3_Thromboembolie-Prophylaxe_2010_01.pdf
3. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al.: Antithrombotic therapy for VTE disease. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 141 (2) (Suppl):e419S-e494S, 2012. DOI: [10.1378/chest.11-2301](https://doi.org/10.1378/chest.11-2301)
4. Barritt DW , Jordan SC . Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial . Lancet 1(7138): 1309 – 1312, 1960. PMID: [13797091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13797091/)
5. Brandjes DPM , Heijboer H , Büller HR et al.: Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal vein thrombosis . N Engl J Med 327:1485–1489, 1992. PMID: [1406880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1406880/)
6. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 361:2342–2352, 2009. PMID: [19966341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19966341/)
7. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. Circulation 129:764–772, 2014. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450)
8. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 363:2499–2510, 2010. PMID: [22128814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22128814/)
9. EINSTEIN–PE Investigators, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 366:1287–1297, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1113572](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113572)
10. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013;369:799–808, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1302507](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302507)
11. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 369:1406–1415, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1306638](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306638)
12. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 368:699–708, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1207541](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207541)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung **Gemeinsamer Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung **des Gemeinsamen Bundesausschusses** **hier: Apixaban**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 12. Januar 2015

von 14.46 Uhr bis 16.07 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Krekler

Herr Neugebauer

Herr Pfeil

Herr Dr. Hack

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

Herr Kloss

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

Herr Prof. Dr. Creutzig

Herr Dr. Wille

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

Frau Hülsenbeck

Frau Dr. Weyrauch

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

Herr Dr. Zehelein

Frau Dr. Atz

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Dr. Klamroth

Angemeldete Teilnehmer des **Verbands forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Orben

Herr Dr. Rasch

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V. (DGA):**

Herr Prof. Dr. Bauersachs

Herr PD Dr. Beyer-Westendorf

Beginn der Anhörung: 14.46 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur heutigen Anhörung im Rahmen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung! Es geht um ein neues Anwendungsgebiet von Apixaban. Grundlage des heutigen Anhörungsverfahrens im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 26.11.2014, die Ihnen allen bekannt ist und zu der Sie auch Stellung genommen haben.

Ich glaube, wir werden uns heute mit einigen wichtigen Fragestellungen beschäftigen müssen. Mich würde auf alle Fälle interessieren, wie es sich mit der Prophylaxe verhält – ob eine längere Prophylaxe regelhaft erforderlich ist – und ob die medikamentöse Langzeitprophylaxe auf sechs Monate zu begrenzen ist, so wie es von verschiedenen Stellungnehmern hier vorgetragen worden ist. Dann werden wir uns mit den unterschiedlichen Ergebnissen der Nutzenbewertung für Patienten mit unterschiedlichem Body Mass Index zu beschäftigen haben, und wir werden uns auch mit den Effekten, insbesondere den Blutungen, etwas intensiver zu befassen haben. Das soll aber keine abschließende Aufzählung der hier relevanten Dinge sein.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung Herrn Dr. Krekler von Bristol, Herrn Neugebauer – er war heute Morgen schon da; ich habe ihn gesehen –, Herrn Pfeil, Herrn Dr. Hack, Herrn Kloss von Pfizer, Herrn Professor Creutzig von der AkdÄ, Herrn Dr. Wille von der AkdÄ, Frau Hülsenbeck von Bayer, Frau Dr. Weyrauch, ebenfalls von Bayer Vital, Herrn Dr. Zehelein von Boehringer, Frau Dr. Atz von Boehringer, Herrn Professor Wörmann, Herrn Dr. Klamroth von der DGHO, Frau Orben und Herrn Rasch – auch am altbekannten Platz –, Herrn Professor Bauersachs von der DGA und Herrn Privatdozent Dr. Beyer-Westendorf, auch von der DGA. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Nein, es sind alle aufgerufen worden.

Dann ein kurzer geschäftsleitender Hinweis – das ist den meisten von Ihnen bekannt –: Wir führen Wortprotokoll. Nennen Sie deshalb bitte jeweils Ihren Namen und die entsendende Organisation oder das entsendende Unternehmen, wenn Sie sich zu Wort melden, und benutzen Sie bitte das Mikrofon.

Ich möchte jetzt dem pU die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht die relevanten Dinge, die den Bemerkungen zur Nutzenbewertung des IQWiG noch hinzuzufügen sind, kurz vorzutragen. Dann werden wir in die bekannte Fragerunde einsteigen. – Herr Neugebauer, machen Sie es wieder? Das ist Ihr zweiter Einsatz für heute. Für uns ist es der fünfte. Insofern hatten Sie eine kleine Regenerationsphase. – Bitte schön, Herr Neugebauer.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Herr Hecken, vielen Dank. – Ja, das ist richtig. Ich weiß, Sie haben heute eine Mammut Sitzung, und es ist nicht die letzte für heute, wie ich gesehen habe.

Herr Hecken (Vorsitzender): Es kommen noch zwei, ja. Dann haben wir aber das komplette Krankheitsportfolio, das man sich so vorstellen kann, durch: vom Kurzdarmsyndrom über die Alkoholreduktion bis hin zu anderen Dingen; das ist ja auch ganz hübsch.

(Heiterkeit)

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herr Hecken! Erst einmal vielen Dank, dass Sie uns die Gelegenheit geben, uns kurz zu der Bewertung zu äußern. Zunächst für alle Beteiligten eine ganz kurze Vorstellung: Auf der rechten Seite sitzen Herr Dr. Krekler und Herr Dr. Hack; sie werden für die medizinischen Fragen zuständig sein. Herr Kloss und Herr Pfeil werden die methodischen Fragen und Fragen zur Epidemiologie, aber auch zu den Kosten beantworten.

Ich möchte gerne die drei Punkte, die Sie, Herr Hecken, eingangs genannt haben, aufgreifen und hervorheben. Aber zunächst darf ich, wenn Sie es mir erlauben, kurz eine kleine Verbesserung zu Apixaban machen. Wir sind ja mit Apixaban bereits zum dritten Mal in diesem Gremium. Durchlaufen haben wir das Verfahren bereits im Hinblick auf zwei Indikationen. Heute geht es um die dritte, nämlich um die Indikation der Behandlung von venösen Thromboembolien, also von tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien.

Patienten mit diesen Erkrankungsbildern benötigen eine Antikoagulation. Was heißt das konkret? Die Antikoagulation soll bei Bestehen eines Gerinnsels, entweder im Bein oder in der Lunge, sein Wachstum limitieren und die Voraussetzungen für eine Auflösung verbessern. Die Antikoagulation birgt für den Patienten aber naturgemäß das Risiko von Blutungen; das muss man fairerweise sagen. Bei einer Therapie muss man also immer die Balance zwischen der Wirksamkeit auf der einen Seite und dem Blutungsrisiko auf der anderen Seite im Auge behalten. Die Güte einer Therapie ist daher – ich betone das bewusst – immer unter diesen beiden Gesichtspunkten zu bewerten.

Den Zusatznutzen von Apixaban haben wir im eingereichten Dossier auf der Grundlage der AMPLIFY-Studie dargelegt. Die Studie vergleicht Apixaban im Hinblick auf die neue Indikation direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese besteht aus der Initialtherapie mit niedermolekularem Heparin oder einer parallel eingeleiteten Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten. Im Folgenden würde ich diese Begriffe im Rahmen dieser Anhörung gerne mit „ZVT“ und „VKA“ abkürzen, weil das dann ein bisschen einfacher ist.

Das Ergebnis der Studie ist, dass Apixaban in Bezug auf die Wirksamkeit, die Vermeidung von rezidivierenden Thrombosen, der Kombination von niedermolekularem Heparin und VKA nicht unterlegen ist, also mindestens vergleichbar wirksam ist. Der wesentliche Zusatznutzen von Apixaban besteht aus unserer Sicht in einem deutlich reduzierten Risiko bezüglich Blutungen. Unter Apixaban wurde das Risiko schwerer Blutungen gegenüber der ZVT um circa 70 Prozent reduziert. Bei klinisch relevanten, nicht schweren Blutungen war immerhin noch eine Risikoreduktion um 50 Prozent festzustellen. Wir haben also gezeigt, meine sehr verehrten Damen und Herren, dass eine Therapie mit Apixaban ein besseres Verhältnis zwischen der Wirksamkeit und dem Blutungsrisiko erzielt, als es bei der ZVT der Fall ist. Daraus leiten wir einen beträchtlichen Zusatznutzen ab, und deswegen sind wir heute hier. Die Dossierbewertung ist Ihnen bekannt. Auch das IQWiG sieht an dieser Stelle einen beträchtlichen Zusatznutzen, wengleich auch nur für eine Subgruppe von Patienten.

Ich würde im Folgenden gerne kurz auf drei Punkte eingehen – Herr Hecken, Sie hatten sie eingangs kurz erwähnt –: Erstens möchte ich auf den Zusatznutzen von Apixaban in Abhängigkeit vom BMI der Patienten zu sprechen kommen, zweitens auf die Bewertung über den Therapiezeitraum von über sechs Monaten hinaus, und drittens würden wir gerne über die epidemiologischen Daten mit Ihnen sprechen.

Zum ersten Punkt: zum Thema „Unterschiedlicher Zusatznutzen in Abhängigkeit vom BMI der Patienten“. In der Dossierbewertung wird bei Patienten mit einem BMI unterhalb oder gleich 28 kein Zusatznutzen gesehen. Dies wird im Wesentlichen damit begründet, dass in einer Subgruppenanalyse bei diesen – in Anführungszeichen – „dünnere“ Patienten unter Apixaban häufiger nichttödliche Lungenembolien auftraten. Laut Dossierbewertung wiegt dies den Zusatznutzen durch das geringe Blutungsrisiko bei diesen Patienten auf. Ich glaube, Sie können sich vorstellen, dass wir da eine etwas andere Ansicht haben. Deswegen sitzen wir ja heute hier und diskutieren über diesen Punkt.

Wenn wir die Ergebnisse näher betrachten, dann sehen wir, dass es sich bei dem Endpunkt nichttödliche Lungenembolie nur um einen Teil eines Endpunktes handelt. Genau genommen ist dies der weniger schwerwiegende Anteil des Endpunktes aller – ich betone: aller – Lungenembolien. Hier werden also, bildlich gesprochen, die tödlichen Lungenembolien aus unserer Sicht abgeschnitten. Schaut man sich nun alle tödlichen und nichttödlichen Lungenembolien an, findet man diesen vermeintlichen Schaden bei den dünnen bzw. dünneren Patienten nicht mehr. Warum ist das so? Weil unter Apixaban numerisch weniger tödliche Lungenembolien auftraten.

Noch klarer wird das Ergebnis, wenn man sich den primären Wirksamkeitsendpunkt der Studie anschaut. Dieser enthält alle relevanten Endpunkte, die die Wirksamkeit der Antikoagulation charakterisieren, nämlich alle tiefen Beinvenenthrombosen, alle nichttödlichen Lungenembolien und alle thrombosenbezogenen Todesfälle. Auch hier werden keine Nachteile von Apixaban bei den dünneren Patienten beobachtet.

Schließlich macht die These: „Patienten mit einem geringeren BMI profitieren nicht so sehr von Apixaban“ aus unserer Sicht auch in pharmakologischer Hinsicht keinen Sinn. Dies sieht die EMA bei diesen Ereignissen im Übrigen genauso. Sie hat sie als Zufallsbefund klassifiziert.

Was bedeutet dies nun aus unserer Sicht für die Bewertung? In der Konsequenz sind wir der Meinung, dass der beträchtliche Zusatznutzen von Apixaban für alle Patienten gilt, also auch für Patienten mit einem BMI kleiner oder gleich 28. Ich glaube, es ist wichtig, das zu betonen.

Schauen wir uns nun den zweiten Punkt an. Zur Langzeitprophylaxe – auch sie ist schon angesprochen worden – möchte ich Folgendes sagen: In der Dossierbewertung wird hier in zwei Fragestellungen unterteilt, zum einen in die initiale Behandlung und die parallel einzuleitende Sekundärprophylaxe, zum anderen in eine Langzeitprophylaxe. Dies wird aus der Änderung der Dosierung von Apixaban nach zwölf Monaten abgeleitet. Tatsächlich ist eine Dosisreduktion von Apixaban von zweimal 5 mg auf zweimal 2,5 mg nach sechs Monaten in der Zulassung aber abgebildet und auch vorgesehen.

Wir sind der Ansicht, dass eine Trennung der Anwendungsgebiete nicht sachgerecht ist. Der Darstellung der Anwendungsgebiete in der Fachinformation bezüglich Apixaban – ich spreche hier insbesondere von den Anwendungsgebieten in Kapitel 4.1 – ist die vorgenommene Trennung der Fragestellung nicht zu entnehmen; ich glaube, es ist relevant, das an dieser Stelle so zu sagen. Wir sind der Ansicht, dass der Nachweis des Zusatznutzens von Apixaban für einen hinreichend langen Zeitraum erbracht wurde. Dabei haben wir uns an die Leitlinien der EMA für Studien im Indikationsgebiet gehalten.

Im Hinblick auf bisherige Verfahren ist ein Festhalten an der Trennung der Indikationsgebiete für uns nicht ganz nachvollziehbar. Nach unserem Kenntnisstand wurde bisher nicht für jede

Dosierung getrennt bewertet. Zusätzlich haben fehlende Langzeitdaten bisher nicht zu einem Nutzenbeschluss geführt, der nur für einen begrenzten Therapiezeitraum galt wie zum Beispiel in diesem Fall für sechs Monate. Deshalb lautet unser Fazit – das ist, glaube ich, unschwer zu erkennen –: Eine gesonderte Bewertung der Langzeitprophylaxe sollte nicht erfolgen. Ein Zusatznutzen sollte damit für alle Patienten gemäß dem Anwendungsgebiet von Apixaban gelten.

Ich komme nun zum dritten Punkt: zu den epidemiologischen Daten in diesem Zusammenhang. Wir stimmen mit dem IQWiG überein, dass die epidemiologische Datenlage zur Indikation dürftig ist; das kann man so sagen. Im Dossier haben wir Daten auf Basis der verwertbaren Literatur und einer Datenbankstudie dargestellt, die uns zu diesem Zeitpunkt – ich muss betonen: zu diesem Zeitpunkt – zur Verfügung standen. Was die Zahl der potenziellen GKV-Patienten betrifft, ergab sich dabei eine große Spanne zwischen 70.000 und 330.000 Patienten. Ich glaube, dies spiegelt auch die Unsicherheit bei der Einschätzung der Daten wider.

Wir stimmen bei der Interpretation dieser Daten mit dem IQWiG nicht ganz überein. Dies gilt besonders für die Darstellung der Größe der Population im Hinblick auf die Langzeitprophylaxe. Auch wenn wir die Bewertung dieser Langzeitprophylaxe, wie bereits gesagt, ablehnen, möchte ich trotzdem ganz kurz zwei, drei Sätze dazu verlieren, wenn Sie mir das gestatten. Die in der Dossierbewertung in diesem Fall angegebene Patientenzahl zur Langzeitprophylaxe ist sehr wahrscheinlich deutlich überschätzt, wenn man es so ausdrücken will. Die Gründe hierfür können Sie der Stellungnahme, die wir eingereicht haben – darauf will ich jetzt nicht im Einzelnen eingehen –, entnehmen. Aufgrund der großen Unsicherheit in Bezug auf die epidemiologischen Daten haben wir unmittelbar nach der Dossiereinreichung eine weitere, exaktere Datenbankstudie durchgeführt, um diese im Stellungnahmeverfahren einreichen zu können. In dieser Datenbankstudie konnten wir einige Unsicherheiten auf Basis der Erkenntnisse aus vorigen Recherchen vermeiden; ich glaube, das ist schon einmal sehr erfreulich. Wir konnten insbesondere die Unsicherheit ausschließen, die durch die Einrechnung von Patienten mit oberflächlichen Thrombosen entstanden ist, die von der Zulassung nicht erfasst sind. Diese konnten nun durch die Verknüpfung mit medikamentösen Therapien ausgeschlossen werden.

Das Ergebnis dieser Studie ist – ich glaube, das ist das entscheidende –: Im Hinblick auf die Inzidenz sprechen wir von 114.000 Patienten, bei der Prävalenz sprechen wir von 241.000 Patienten, und bei der Langzeitprophylaxe – falls man diese Zahl als relevant erachtet – sprechen wir von 127.000 Patienten. Es ist also schon ein wesentlich kleinerer Zeitraum als der, der bei der ersten Datenbankrecherche ursprünglich angesetzt worden war. Deswegen ist es, glaube ich, nicht unerwartet, dass wir zu der Schlussfolgerung kommen, Sie darum zu bitten, die neuen Zahlen, wenn möglich, in Ihrer Diskussion und in der Beschlussfassung zu berücksichtigen.

Damit, Herr Hecken, möchte ich die Einleitung gern schließen. Ich bedanke mich noch einmal für die Möglichkeit, hier kurz ein paar Worte zu verlieren. Wir stehen Ihnen jetzt gerne für die methodischen oder medizinischen Fragen, die Sie zu diesen drei Punkten haben, zur Verfügung. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Neugebauer. – Ich schlage vor, dass wir das nach Themenkomplexen abhandeln. Das erste Thema, das wohl zentral ist, ist die Unterteilung der Patienten nach BMI größer/kleiner 28. Hierzu haben wir ja auch im Stellungnahmeverfahren unterschiedliche Wertungen erhalten. Der Ausgangspunkt ist ja nicht vom Himmel gefallen.

Auch die EMA hat ja an verschiedenen Stellen bei dünneren Patienten höhere Blutungsrisiken gesehen. Daraus sind diese Unterschiede abgeleitet worden. Wir haben im Stellungnahmeverfahren von der AkdÄ gehört, die Effektmodifikation durch das Merkmal BMI kleiner oder gleich 28 sei aus klinischer und pharmakologischer Sicht paradox und nicht sinnvoll. Aus statistischer Sicht erscheint der Befund aber robust. Hier muss man sicherlich zwei, drei Takte dazu verlieren, wie das am Ende auszulegen ist.

Wir haben von einer Reihe weiterer Stellungnehmer gehört, dass das Unterscheidungsmerkmal BMI insgesamt – egal, wo angesiedelt – nicht sachgerecht sei, dass dies nicht dem Methodenpapier des IQWiG entspreche, dass die Rationale für den Schwellenwert nicht ersichtlich sei, dass das ein Zufallstreffer aus 440 Subgruppenanalysen sei und dass es eine mangelnde Transparenz bei der Herleitung der Subgruppen und eine Inkonsistenz bei der Subgruppenbildung seitens des IQWiG gebe – also so ziemlich alles, was man an negativen Dingen sagen kann. Darüber wollen wir jetzt als Erstes diskutieren. Wenn wir das getan haben, beschäftigen wir uns mit verschiedenen inhaltlichen Komponenten. – Herr Krekler, Sie sind bitte der Erste, der dazu etwas sagt.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! In der Tat: Das ist natürlich ein Thema, das uns bewegt hat. Es geht darum, das zu interpretieren. Sie haben ja schon ein Stichwort genannt: dass das paradox ist. Man würde bei dünneren Patienten natürlich erwarten, dass es zu höherer Arzneimittelexposition kommt. Infolgedessen müsste der Thromboseschutz bei ihnen eigentlich besser sein. Das ist ein Punkt. Dieses Ergebnis ist klinisch-pharmakologisch also nicht wirklich eingängig.

Ein zweiter wichtiger Befund ist, dass bei den Patienten mit Body Mass Index unter 28 die nichttödlichen von den tödlichen Lungenembolien abgetrennt worden sind. Wenn man sie zusammen darstellt, dann sieht das Ganze anders aus. Bei den tödlich verlaufenden Lungenembolien verhält es sich nämlich genau andersherum. Das heißt, da ist Apixaban im Vorteil, und die ZVT ist letztendlich ungünstiger. Wenn man die tödlichen und nichttödlichen Lungenembolien also gemeinsam betrachtet, wird daraus kein Schuh.

Der nächste Punkt. Auch die arbiträre Trennlinie bei einem Body Mass Index von 28 ist natürlich ein Thema. Man könnte das auch nach WHO-Kriterien aufgliedern. Dann ist dieser Unterschied bei nichttödlichen Lungenembolien statistisch zumindest nicht mehr signifikant. Insofern gibt es, denke ich, sehr viele Gründe, die dafür sprechen, dass das ein Zufallsbefund sein kann. Darüber ist auch von der EMA diskutiert worden. Das ist unsere Einstellung zu dieser Fragestellung. – Danke.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Auch wir haben das als nicht biologisch plausibel, nicht pharmakologisch erklärbar und paradox bezeichnet. Wir halten die Auswertung aber für so robust, dass man darum, glaube ich, nicht herumkommt. Es geht immerhin um eine Verdreikommafünffachung oder eine Verdreikommaschsechsfachung des Risikos für nichttödliche Lungenembolien. Wir haben tatsächlich kein Erklärungsmodell dafür. Aber es ist ja nicht ganz selten, dass es noch keine Erklärungsmodelle für Befunde gibt, die man statistisch nachgewiesen hat. Wir zumindest denken, dass man diesen Befund würdigen und berücksichtigen muss.

Um noch einmal auf die Trennung in tödliche und nichttödliche Lungenembolien einzugehen: Man muss auch sagen, dass die Gesamtmortalität nicht verbessert worden ist. Wenn das wirklich so entscheidend gewesen wäre, hätte sich das ja auch dort niederschlagen müssen. Wir haben aber darüber diskutiert. Das ist ein Befund, den wir zurzeit biologisch nicht plausibel finden. Aber wir halten ihn aus den besagten Gründen für wichtig. Das Ergebnis war ja nicht nur etwas ungünstiger, sondern es hatte ein gewisses Ausmaß, nämlich 1 Prozent. Dieses Ergebnis ist auch in der anderen Gruppe, bei den Patienten mit einem BMI von über 28, als positiv gefunden worden. Insofern kann man das, glaube ich, nicht völlig beiseiteschieben. – Das erst einmal zu diesem Punkt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir finden den Parameter methodisch schwierig, auch deshalb, weil er kein Stratifikationsmerkmal der Studie war. Wir haben hier, glaube ich, bisher erst ein einziges Verfahren gehabt, und zwar zu Afatinib beim Lungenkarzinom, in dem eine der Subgruppen hinterher vom GBA wirklich in die Bewertung übernommen wurde. Damals ging es um eine Mutation, L588. Das würde ich als harten Parameter bezeichnen. Da kann man eine Mutation messen; das ist so. Jeder weiß, dass der BMI vor und nach Weihnachten schwanken kann; das ist ein weicher Parameter.

(Heiterkeit)

– Bei Ihnen natürlich nicht, Herr Hecken; aber bei Nichtrauchern ist das so.

Für uns ist der entscheidende Punkt: Wir finden das methodisch dünn, weil es nicht Stratifikationsmerkmal war, sondern ein weicher Parameter ist und nicht die Qualität von anderen hat, bei denen Subgruppenanalysen darauf basiert wurden. Daher würde ich das für schwierig halten. Die Studie war nicht gepowert, einen Unterschied für diese Subgruppe zu finden.

Herr Dr. Eyding: Ich habe eine Frage zu diesem Komplex. In der Stellungnahme der AkdÄ wurde ja spekuliert, dass eine plausible Erklärung sein könnte, dass die Einstellung der Patienten mit größerem BMI im INR schlechter sei, dass die Kontrollgruppe anders sei. Ich nehme an, das ist „absence of evidence“. Könnte diese Lücke vielleicht gefüllt werden? Denn das haben wir natürlich nicht in den Daten, wenn ich das richtig sehe. Es wäre ganz interessant, das auch einmal von dieser Seite zu betrachten; denn wir haben die Subgruppen natürlich nicht nach den Subgruppenmerkmalen stratifiziert.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir hatten das kurz adressiert. Nach dem, was ich weiß, ist das bei sehr adipösen Patienten mit einem BMI über 40 ein großes Thema. Es gibt auch Daten, dass das schwierig ist und dass wir überhaupt nicht wissen, wie wir sie einstellen sollen. Ein BMI von 28 ist nicht der Parameter dazu. Da müsste man, glaube ich, andere Subgruppen finden, und zwar deutlich höhere.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Es ist die Frage angesprochen worden, ob die Einstellung der Patienten unter Warfarin, die einen BMI von unter 28 haben, anders war als die der Patienten mit einem BMI über 28, und zwar im Hinblick auf die INR-Werte. In der Tat haben auch wir keine Informationen dazu. Ich glaube, diese Frage richtete sich auch eher an den pharmazeutischen

Hersteller und zielte darauf ab, ob er weitere Daten hat, die im Dossier vielleicht nicht zu finden waren.

Herr Kloss (Pfizer Deutschland): Das würde meines Erachtens ein bisschen implizieren, dass die TTR Einfluss auf das Ergebnis hatte. Wir haben ganz klar gezeigt, dass dort kein Interaktions-p-Wert ausgeschlagen ist und ein Effektmodifikator deswegen eigentlich ausgeschlossen werden kann.

Herr Dr. Eyding: Na ja, da können sich ja verschiedene Effektmodifikatoren gegenseitig kompensieren. Insofern wäre es an dieser Stelle, da das hier so unplausibel ist, auf jeden Fall hilfreich, das nach beiden Gruppen aufgeteilt betrachten zu können. Es könnte ja durchaus sein, dass bei den Patienten mit einem BMI größer 28 die Einstellung deutlich schlechter ist als bei den Patienten mit geringerem BMI, was in den anderen Subgruppenanalysen eben nicht als Effektmodifikator herauskommt. Das schließt sich ja überhaupt nicht aus. Es wäre sicherlich sinnvoll, das zu sehen.

Herr PD Dr. Beyer-Westendorf (DGA): Wir haben in unsere Stellungnahme einen wesentlichen Punkt aufgenommen, der dieses Thema marginal berührt. Es ist unklar, ob dieses Signal im BMI-Bereich von 25 bis 28 oder im BMI-Bereich unter 25 entsteht. Es gibt große epidemiologische Studien zum Beispiel eine mit über 40.000 Thrombosepatienten, im Alltag behandelt, die ganz klar gezeigt hat, dass das Komplikationsrisiko sowohl hinsichtlich der Blutungen als auch des Thromboembolierisikos bei einem BMI unter 25 drastisch bzw. exponentiell ansteigt. Von daher glaube ich, wenn wir ein so paradoxes Signal sehen, dann können wir nicht einfach davon ausgehen, dass jeder Patient und jede Thrombose gleich sind, und wir können nicht einfach nur die Medikamentenkonzentration pro Kilo Körpergewicht sehen, sondern wir müssen bedenken, dass es Gründe dafür gibt, warum Patienten einen BMI im unteren Normalbereich oder im niedrigen pathologischen Bereich haben, vielleicht Komorbiditäten, die dieses Signal natürlich sehr gut erklären könnten. Es basiert auf so wenigen Fällen, dass nur zwei, drei Tumorpatienten dieses Signal verursachen könnten.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Ergänzend möchte ich sagen: Bei den nichttödlichen Lungenembolien wurde genannt, dass die entsprechende Zahl um den Faktor 3,5 erhöht ist. Wenn man die nichttödlichen und die tödlichen Lungenembolien zusammen betrachtet, liegt der Faktor bei 1,5, und dann ist auch die p-Interaktion nicht mehr signifikant. Ich möchte noch einmal deutlich machen: Die artifizielle Trennung zwischen nichttödlichen und tödlichen Lungenembolien ist hier, glaube ich, wenig hilfreich; sie führt eher zu Verwirrung. Warum soll man die tödlichen und die nichttödlichen Lungenembolien trennen? Ich meine, aus Transparenzgründen bezüglich des Endpunktes ist das methodologisch so gemacht worden. Aber in der klinischen Betrachtung macht das letztendlich wenig Sinn.

Herr Dr. Kaiser: Es sind jetzt sehr viele Aspekte angesprochen worden; ich versuche, sie einmal zu adressieren.

Eben ist gesagt worden ist, vielleicht liege das ja gar nicht an der Interventions-, sondern an der Kontrollgruppe und an der Einstellung unter VKA. Man kann sich ja einmal – auch wenn das natürlich nicht die abschließende Antwort sein kann – die Ereignisraten unter VKA in den jeweiligen Gruppen anschauen. Diese Interaktion – das ist natürlich auch ein starker Hinweis darauf, dass das kein Zufallsbefund ist – findet man eben nicht nur bei den Lungenembolien, sondern auch bei den tiefen Beinvenenthrombosen. Das heißt, das ist ein konsistentes Ergebnis bei Thromboembolieereignissen, sowohl bei Lungenembolien als auch bei TVT. Wenn man sich diese beiden Ereignisse jeweils anschaut, dann stellt man fest, dass der Unterschied, den man zwischen den BMI-Gruppen sieht, insbesondere durch einen wesentlichen Unterschied in der VKA-Gruppe bedingt ist. Wie gesagt, das ist kein Beweis. Ich möchte einfach nur den Hinweis geben, dass hier möglicherweise die Erklärung liegt und das doch keine paradoxe Situation ist.

Der Hinweis von Herrn Wörmann, dass bisher nur stratifizierte Analysen berücksichtigt wurden, ist nicht richtig. Es gibt auch andere Situationen. Man darf natürlich mit Fug und Recht fragen: Warum, bitte schön, werden denn solche Analysen durchgeführt, wenn das alles gar keine Bedeutung hat? Das ist ja keine Planung, die von uns durchgeführt worden ist, sondern das sind Analysen, die vorab in dem Studienprotokoll geplant waren und durchgeführt worden sind; wir könnten das ja überhaupt nicht selber machen.

Zu der Diskussion über die arbiträre Grenze etc. muss ich sagen: Herr Krekler, das ist doch Ihre Grenze. Sie könnten ja einmal darstellen, warum Sie das als BMI-Grenze Nummer eins bezeichnen. Sie haben das doch in der Studie vorab geplant. Ich gehe davon aus, dass Sie einen vernünftigen Grund dafür haben; Sie machen in der Studie doch keinen Quatsch. Insofern finde ich, dieses Argument ist ein bisschen seltsam.

Das Power-Argument, Herr Wörmann, zählt bei einer Interaktion überhaupt nicht. Denn hier hat man gerade kein Power-Problem. Sie sehen in einer kleinen Gruppe sogar einen statistisch signifikanten Nachteil. Power ist hier also nicht das Argument; Sie sehen ja den Interaktionstest.

Ich möchte zum Schluss noch auf das Argument von BMS eingehen, dass man sich eigentlich alle Ereignisse zusammen anschauen müsse. Zunächst einmal haben auch wir in unserer Bewertung angemerkt, dass es ein Problem ist, dass Sie solche Daten nicht vorgelegt haben. Sie haben also keine Analyse gemacht für Lungenembolien, tödlich oder nichttödlich, und Sie haben keine Analyse gemacht für Thrombosen, tödlich oder nichttödlich. Das heißt, wir konnten auf solche Daten nicht zurückgreifen. Jetzt sagen Sie: Wenn man alle zusammenfasst, dann zeigt sich da kein Unterschied. – Ich habe solche Analysen in Ihrem Stellungnahmeverfahren nicht gesehen. Sie machen Folgendes: Sie fassen Lungenembolien mit VTE-bedingtem Tod insgesamt zusammen, und Sie fassen Thrombosen mit VTE-bedingtem Tod insgesamt zusammen. Aber Sie machen keine Analyse für tödliche und nichttödliche Lungenembolien und für tödliche und nichttödliche Thrombosen, sondern Sie nehmen den VTE-bedingten Tod insgesamt. Das heißt, die Analysen, von denen Sie gerade gesprochen haben, gibt es überhaupt nicht; ich zumindest kenne sie nicht.

Wenn man sich aber den kombinierten Endpunkt anschaut, also Lungenembolien – nichttödlich –, Thrombosen – nichttödlich – und VTE-Tod zusammen – das ist ja ein präspezifizierter, kombinierter Endpunkt gewesen –, dann zeigt sich auch dort die Interaktion für den BMI. Wenn

man die Analysen zusammenfasst, zeigt sich in der Gruppe unter 28 Kilogramm pro Quadratmeter zwar kein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Apixaban. Aber wenn Sie Ihre eigene Nichtunterlegenheitsgrenze ansetzen, dann haben Sie hier keinen Nachweis der Nichtunterlegenheit. Das heißt, es ist völlig konsistent, wenn Sie sich den gesamten kombinierten Endpunkt anschauen, wenn Sie sich nur die Einzelendpunkte anschauen. Sie haben ein völlig konsistentes Ergebnis, auch mit dem kombinierten Endpunkt.

In diesem Zusammenhang zitiere ich Sie, Herr Neugebauer. Sie haben eben gesagt: „nicht unterlegen“ und „klinisch mindestens vergleichbar wirksam“. Welche Rationale haben Sie eigentlich, zu sagen, bei 80 Prozent mehr Todesfällen wegen Lungenembolien oder Thrombosen sei es vergleichbar wirksam? Denn das ist Ihre Nichtunterlegenheitsgrenze. Das würde mich interessieren.

Herr Kloss (Pfizer Deutschland): Das waren ja relativ viele Fragen auf einmal. Ich versuche, meine Antwort ein bisschen zu strukturieren bzw. die Fragen nacheinander zu beantworten. Ich denke, auf die medizinische Fragestellung kann Herr Krekler dann noch eingehen.

Zum Stichwort „Konsistenz“; das war das Erste, was ich herausgehört habe. Wir sehen das ein bisschen anders. Die Konsistenz ist insofern nicht vorhanden, als die Ergebnisse zuungunsten Apixabans nur und allein in dem Endpunkt nichttödliche Lungenembolien auftraten. Das heißt, alle anderen Endpunkte zeigten keine Signifikanz in diese Richtung. Deswegen finde ich es ein bisschen schwierig, an dieser Stelle von Konsistenz zu sprechen.

Die gepoolten Analysen hinsichtlich der tödlichen und in diesem Fall VTE-bezogenen Todesfälle – das haben wir auch schon im Dossier dargestellt – zeigen an dieser Stelle natürlich einen Interaktions-p-Wert, wie Herr Kaiser richtig gesagt hat. Jedoch muss man sich auch überlegen: Was hat man hier eigentlich? Auf der einen Seite hat man eine Subgruppe, die stark profitiert, was die Wirksamkeit angeht, und zwar die Patienten mit einem BMI größer 28. Auf der anderen Seite hat man eine Nichtsignifikanz in der Kategorie der Patienten mit einem BMI kleiner/gleich 28. Das Ganze bei einer Nichtunterlegenheitsstudie so zu interpretieren, fanden auch wir im Dossier schwierig. Deswegen haben wir den Zusatznutzen, der für die Patienten mit einem BMI größer 28 entstehen würde, gar nicht interpretiert und gar nicht festzuhalten versucht. Vielmehr haben wir gesagt, dass man auch fragen muss: Wo kommen wir her? Was ist das für eine Studie?

Die zweite Frage betraf die Rationale der Schwellenwerte. Auch das ist ein valider Punkt. Wir arbeiten in einer Allianz. Das heißt, verschiedene pharmazeutische Unternehmer haben verschiedene Rationale für das Design von Studien. Dazu gehört natürlich auch die Kategorisierung des BMI. Allein aufgrund der Tatsache, dass diese Studie von zwei Firmen durchgeführt wurde, war die Rationale, sie auch mit standardisierten Prozessen und standardisierten Kategorien beim BMI durchzuführen. Deswegen haben wir zwei Kategorien dargestellt, die eine von der einen Firma, die andere von der anderen Firma.

Zum letzten Punkt. Was die tödlichen und nichttödlichen Lungenembolien angeht, würde ich gerne hervorheben, dass man einen signifikanten Effekt zuungunsten Apixabans, wie schon gesagt, wirklich nur bei den nichttödlichen Lungenembolien sieht und die zusammengefassten Ergebnisse diesen Effekt nicht bestätigen.

Herr Dr. Kaiser: Nur zu dem letzten Punkt: Wo sind die Ergebnisse zu tödlichen und nichttödlichen Lungenembolien? Ich kenne sie nicht. Vielleicht habe ich sie übersehen; das macht ja nichts. Dann können Sie mich darauf hinweisen.

Herr Kloss (Pfizer Deutschland): Ich würde diese Frage gerne weitergeben, weil das ein medizinisches Thema ist. Aber: Es gab das Problem, dass die Lungenembolie natürlich nicht per se als tödliches Event diagnostiziert werden konnte. Dazu hätte eine Autopsie durchgeführt werden müssen. Das wurde nicht bei allen Patienten getan. Dementsprechend hat man die VTE-bezogenen Todesfälle als diese definiert, und alle, bei denen VTE-Bezug nicht ausgeschlossen werden konnte, wurden als diese gezählt. Deswegen war es uns an dieser Stelle nicht möglich, die tödlich verlaufenden Lungenembolien herauszukristallisieren. Aber mit der Methode, die wir angewendet haben, haben wir schon eine Schätzung dargestellt.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Noch eine Ergänzung: Es gab natürlich ein Adjudizierungscommittee, das die tödlichen Lungenembolien auch adjudiziert hat, damals natürlich in einem verblindeten Setting. Wenn eine Lungenembolie nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde dieser Fall der Lungenembolie-Kategorie zugerechnet. Das ist im Grunde genommen die Situation. Sie können im Rahmen einer Studie nicht automatisch bei allen Patienten Autopsien durchführen. Das scheitert auch aus rechtlichen Gründen. Letztendlich gibt es nur den Weg, es bestmöglich darzustellen, und das war das Adjudizierungscommittee.

Herr Dr. Kaiser: Ja, aber das beantwortet nach wie vor die Frage nicht. Ich verstehe ja die Probleme. Ich möchte nur, dass Sie dann bitte nicht behaupten, Sie hätten solche Analysen; das haben Sie nämlich gerade gemacht. Ich habe in den Stellungnahmen Analysen gesehen, in denen Sie als einen Endpunkt nichttödliche Lungenembolien zusammen mit allen VTE-Toden ausgewertet haben. In einer Analyse haben Sie nichttödliche Thrombosen zusammen mit allen VTE-Toden ausgewertet. Das sind Endpunkte, bei denen Sie zweimal dieselben Todesfälle mit einbezogen haben. Dann ist das so, und dann muss man damit leben. Das entspricht aber längst nicht der Interpretation der Daten, wie man sie – von Ihnen vorgegeben – vornehmen sollte, nämlich dass das hier tödliche Lungenembolien sind. Vielmehr handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt aus Lungenembolien und VTE-Toden. Das ist aber erst einmal etwas anderes.

Auch wir haben in der Dossierbewertung geschrieben: Eigentlich hätte man gerne einen solchen Endpunkt. – Ich kann nachvollziehen, dass Sie sagen: Medizinisch wäre es doch sinnvoll, das zusammenzufassen. – Es ist aber Ihre Aufgabe als Studiendurchführende, dafür zu sorgen, dass die Erhebung so durchgeführt wird, dass man solche Daten tatsächlich auswerten und interpretieren kann, und entsprechende Vorkehrungen zu treffen: in der Studie, während der Studie und nach der Studie. Man sollte aber möglichst nicht so tun, als hätte man die Daten; denn Sie haben sie offensichtlich nicht.

Herr Kloss (Pfizer Deutschland): Ich stimme Herrn Kaiser zu: Es ist auf jeden Fall unsere Aufgabe als pU, dafür zu sorgen, dass man solche Endpunkte zusammenfassen kann.

Als letzte Ergänzung dazu – denn ich denke, diese Diskussion kann man an dieser Stelle nicht weiterführen –: Bei den nichttödlichen TVT-Events haben wir bei den Todesfällen natürlich die

Events abgezogen, die schon als Lungenembolie adjudiziert wurden. Das heißt, es sind nicht komplett die gleichen Patienten, sondern es waren auch Patienten da – in diesem Fall waren es aber nur drei –, die wir natürlich abgezogen haben, sodass sie nicht durchgehend doppelt gezählt wurden. Wir haben an dieser Stelle also das Bestmögliche getan. Ich denke, mehr können auch wir da nicht tun.

Herr Dr. Kaiser: Dieses Thema ist für mich damit erledigt. – Eine Frage war noch offen, nämlich die Frage, welche medizinische Rationale Sie haben, 80 Prozent mehr Thrombosen oder Lungenembolien als klinisch vergleichbar wirksam zu bezeichnen; denn das ist Ihre Nichtunterlegenheitsgrenze.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Das ist im Grunde genommen die Beurteilung durch die FDA, die das so vorgegeben hat. Die EMA hätte das noch liberaler gesehen. Das heißt, wir sind dann schon in den Bereich von 1,8 gegangen, der von der FDA vorgegeben war. Das letztendliche Resultat ist ja ganz anders. Letztendlich ist ja sogar eine numerische Reduktion der Ereignisse festzustellen, keine Erhöhung.

Herr Dr. Kaiser: Im Hinblick auf die Gesamtpopulation ist das richtig. Bezüglich der Aussagen, die Sie in der Stellungnahme treffen, ist das nicht richtig. Sie haben hier in verschiedensten Konstellationen sogar darüber liegende – selbst über dieser 1,8-Grenze liegende – Ergebnisse mit dem Konfidenzintervall. Das ist das, worauf ich eben im Zusammenhang mit der Analyse über den kombinierten Endpunkt hingedeutet habe.

Da Sie gesagt haben, die FDA habe das vorgegeben: Haben Sie dazu ein Zitat? Haben Sie dazu irgendein Dokument? Der Erfahrung nach, die ich aus diesen ganzen Verfahren habe, wird sehr gerne gesagt: Das ist in der Beratung so und so festgestellt worden. – Wenn man sich die Dokumente der Beratung anschaut, stellt man dann aber fest: Das ist gar nicht so gesagt worden. Häufig geben die Zulassungsbehörden sogar andere Hinweise. Nur: Die Studien werden dann trotzdem so durchgeführt. Wenn es so ist, wie Sie es gerade gesagt haben – das sei eine Vorgabe der FDA –, dann würde mich tatsächlich ein Dokument interessieren, in dem steht: Wir geben vor, dass die Studie mit einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 1,8 durchzuführen ist. – In Klammern: Mich würde dann natürlich auch noch die medizinische Rationale der FDA interessieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das Dokument würde schon helfen. Dann könnte man der Rationale ja nachgehen. Denn es ist nicht die Aufgabe des pU, die Rationale der FDA zu erläutern. Für mich wäre das Dokument wichtig, weil das doch sehr hoch gegriffen ist.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Ich meine, das steht im EPAR drin. Wir können Ihnen das auf jeden Fall zur Verfügung stellen. Das werden wir auch gerne tun.

Herr Dr. Kaiser: Der EPAR ist doch nicht von der FDA; also, das würde mich wundern. Insofern glaube ich, da kann nicht drinstehen, was die FDA dazu sagt.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Soweit ich es in Erinnerung habe, hat der EPAR darüber kritisch diskutiert. Es ist ja auch an anderen Stellen kritisch darüber diskutiert worden, dass das eine Toleranzgrenze ist, die eigentlich nicht tolerabel ist.

Herr Pfeil (Bristol-Myers Squibb): Ich habe die Stelle im EPAR gefunden. Auf Seite 65 steht: „Given the high efficacy of the reference treatment, a non-inferiority design was appropriate.“ Das heißt also, hier wird gesagt, dass das relative Risiko von 1,8 aufgrund der hohen Effektivität der Vergleichstherapie als akzeptabel angesehen wird. Es ist aus unserer Sicht also durchaus dokumentiert, dass die EMA das als „appropriate“, also als sachgerecht, anerkennt. Darüber hinaus steht dort auch noch, dass die Grenze von 1,8 von einem FDA-Request stammt und dies noch etwas strikter ausgelegt worden ist, als es die EMA selbst angeraten hätte. Im EPAR steht das also drin. Ich denke allerdings, wir können noch weitere Recherchedokumente nachliefern.

Herr Dr. Mayer: Es hat sich inzwischen fast alles, was ich ansprechen wollte, schon erledigt. Ich möchte nur noch einen Kommentar zu Herrn Kreklers Aussage, dass die EMA festgestellt habe, diese BMI-Unterschiede seien dem Zufall zuzuschreiben, abgeben. Wenn man genau liest, stellt man fest, dass es im EPAR heißt: Es könnte unter anderem auch Zufall sein. – Dort steht nämlich: „may also be attributable to chance.“ Da steht also nicht die Aussage, dass das Zufall ist, sondern dass es unter anderem auch Zufall sein könnte; das nur zur Lesart des EPAR. Das ist also nicht so eindeutig.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich möchte infrage stellen – ganz unabhängig davon, was im EPAR steht oder was die FDA gesagt hat –, dass es wirklich vertretbar ist, die bis zu 80-prozentige Erhöhung der Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses im Hinblick auf eine Nichtunterlegenheit noch als akzeptabel anzusehen. Das ist fast eine Verdopplung. Wenn ich klinisch entscheiden würde, wäre das für mich nicht akzeptabel.

Herr Hecken (Vorsitzender): Hier haben wir es ja mit einer normativen Setzung zu tun, über die wir von der medizinischen Rationale oder von der ethischen Vertretbarkeit her sicherlich diskutieren können. Aber das war ja nun einmal die Vorgabe, die gemacht worden ist, ob man sie teilt oder nicht.

Über die Body-Mass-Index-Frage haben wir jetzt hinlänglich diskutiert.

Dann müssen wir uns mit der zweiten Fragestellung beschäftigen. Dabei geht es um die begrenzte Zusatznutzenzuerkennung, bezogen auf einen Zeitraum von maximal sechs Monaten. Von Teilen der hier Anwesenden wird der Wert einer Prophylaxe als nach sechs Monaten erschöpft angesehen, während andere – das hat Herr Neugebauer eben deutlich gemacht – auch einen darüber hinausgehenden Wert sehen. – Bitte schön, Herr Pfeil.

Herr Pfeil (Bristol-Myers Squibb): Es tut mir leid, aber meine Wortmeldung bezieht sich noch auf das zuletzt von Herrn Mayer Gesagte zum Thema BMI.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ihnen braucht überhaupt nichts leid zu tun. Wir sind leidgeprüft.
(Heiterkeit)

Herr Pfeil (Bristol-Myers Squibb): Dann tue ich es im vollen Bewusstsein.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das hört sich schon besser an, ja.

Herr Pfeil (Bristol-Myers Squibb): Ich möchte darauf hinweisen, was die EMA mit diesen Sätzen möglicherweise intendiert hat. Wir finden im EPAR einige Sätze dazu, warum sie etwas eventuell als Zufallsbefund bewerten würde; dann heißt es dort „may be attributable to chance“. Darin finden wir, wie gesagt, mehrere solcher Formulierungen. Aus unserer Sicht ist allerdings sehr wichtig, zu beachten, welchen Schluss die EMA letzten Endes aus der Bewertung gezogen hat. Hieraus ist keine Empfehlung abzuleiten, den Wirkstoff bei Patienten mit geringerem BMI mit Vorsicht einzusetzen oder Ähnliches. Das heißt also, die Schlussfolgerung der EMA ist eindeutig, dass sie sich eher an dieser Aussage orientiert hat; das möchte ich betonen. – Danke schön.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer, wollen Sie darauf replizieren?

Herr Dr. Mayer: Nur ganz kurz: Es ist trotzdem ein Unterschied, ob die EMA als Zulassungsbehörde so etwas schreibt oder ob wir hier in der Nutzenbewertung so etwas berücksichtigen oder nicht berücksichtigen müssen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, in der Tat. – Jetzt kommen wir zur Frage „Sechs Monate oder länger?“. – Herr Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Wir haben darüber auch in der Arzneimittelkommission diskutiert. Es besteht im Grunde Konsens, dass es sicherlich ein Patientenkollektiv gibt, bei dem nach sechs Monaten nicht klar ist, ob es von einer weiteren Therapie profitieren würde. Aber ich denke, wenn man von der vorhandenen Datenlage und von der Zulassung, wie wir sie zurzeit haben, ausgeht, ist es korrekt, dass für die Patienten, die 2,5 mg pro Tag erhalten, ein VKA, eine zweckmäßige Vergleichstherapie, gewählt worden ist. Wenn man sich die Zulassungsbeschreibung für die 2,5-mg-Dosis ansieht, dann stellt man fest: Es geht um Patienten, die nach sechs Monaten eine weitere Antikoagulation benötigen. Nur für diese Patienten ist es auch zugelassen. Wenn man sich allerdings die AMPLIFY-Extension-Studie anschaut, stellt man fest: Das sind eigentlich Patienten gewesen, bei denen unklar war, ob nach diesen sechs Monaten eine Antikoagulation noch nötig war oder nicht. Man hätte speziell für diese Patienten

sicherlich überlegen können, ob da ein Placebo vertretbar ist oder nicht. Allerdings hatten diese Patienten ein relativ hohes Rezidivrisiko von knapp 10 Prozent pro Jahr. Dieses Patientenkollektiv ist auch insgesamt sehr unscharf definiert, sodass man bei dieser Studie sicherlich auch kritisch fragen kann, ob das alles Patienten waren, bei denen das unklar war, oder ob nicht einige Patienten auch nach bisherigem Stand eine weitere Antikoagulation benötigen.

Zusammengefasst: Ich denke, dass es wahrscheinlich ein Kollektiv gibt, für das auch ein Placebo-Vergleich mit einer Dosis von 2,5 mg sinnvoll wäre und zu weiteren Erkenntnissen, die relevant sind, führen würde. Darüber besteht Einigkeit, auch in der Arzneimittelkommission. Nur: In Anbetracht der Situation, wie sie sich derzeit darstellt, kann diese Frage nicht beantwortet werden, weil die Zulassung für die 2,5-mg-Dosis anders formuliert worden ist.

Herr Dr. Hack (Bristol-Myers Squibb): Unserer Ansicht nach ist der Zusatznutzen versus zweckmäßige Vergleichstherapie durch die AMPLIFY-Studie belegt. Diese Studie hat die Therapie und die Prophylaxe von tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien untersucht, und zwar über einen Zeitraum von sechs Monaten. Dieser Effekt – das sieht man, wenn man sich die Kurven anschaut – setzt relativ früh auf, auch hinsichtlich des Belegs der Blutungen. Es ist nicht zu erwarten, dass dieser Effekt von Apixaban versus zweckmäßige Vergleichstherapie, wenn man nach sechs Monaten abrechnen würde, ad hoc zu existieren aufhört.

In der Zulassung spiegelt sich Folgendes – Herr Neugebauer hat schon darauf hingewiesen – : Aus Kapitel 4.1 wird eine Trennung in eine Prophylaxe, die gleich am ersten Tag parallel mit der Therapie einzuleiten ist, wie auch der GBA in der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesagt hat, und eine Langzeitprophylaxe nicht ersichtlich. Was ersichtlich ist – da gebe ich Ihnen recht –, ist eine Dosisanpassung nach sechs Monaten.

Ich möchte kurz ausführen, was dazu geführt hat, dass uns diese Dosisanpassung von den Zulassungsbehörden in das Label hineingeschrieben worden ist. Es sind die sehr positiven Daten aus der AMPLIFY-Extension-Studie, in der eine Population untersucht wurde, bei der das Nutzen-Risiko-Profil unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie als neutral bis negativ eingeschätzt wurde. Hier hat Apixaban versus Placebo – Placebo deswegen, weil es zum damaligen Zeitpunkt keine Therapie für solche Patienten gab – in einer Dosierung von zweimal täglich 2,5 mg effektiv die Anzahl der Ereignisse reduziert. Auch vom Blutungsprofil her war es mit einer Placebo-Medikation vergleichbar. Die EMA hat sich diese Daten natürlich angeschaut, auch hinsichtlich der Sicherheitsaspekte, und hat dann gesagt, dass ab dem sechsten Monat, wenn eine verlängerte Prophylaxe angezeigt ist, eine Dosierung auf zweimal täglich 2,5 mg erfolgen sollte.

Herr Dr. Rodewyk: Ich habe eine Frage, die wahrscheinlich am ehesten Professor Bauersachs beantworten kann. Ich bin niedergelassener Internist und habe relativ viele Patienten mit Thrombosen und Lungenembolien, die aus Krankenhäusern kommen. Da gibt es die Empfehlung – im Groben kann man das so sagen –: bei einer tiefen Beinvenenthrombose mit hohem Risiko sechs Monate Antikoagulation, bei einer Lungenembolie ein Jahr. Das ist der Standard, der aus den Kliniken kommt.

Wenn ich mir die Leitlinie ansehe, dann stelle ich fest: Da steht zu dieser Differenzierung hinsichtlich der Lungenembolie überhaupt nichts; das heißt also, bis sechs Monate. Effektiv wird

es aber anders gelebt. Von daher habe ich, was die Prophylaxe über die sechs Monate hinaus angeht, gedacht: Das ist eigentlich gar keine Diskussionsgrundlage; denn wir machen es ja nach einer Lungenembolie effektiv ein Jahr. Das wird im normalen Leben also anders therapiert, zumindest in der Gegend, aus der ich komme. Ich komme aus Dortmund; da mag das anders sein.

(Heiterkeit)

Vielleicht können Sie mir diesen Unterschied erklären.

Herr Prof. Dr. Bauersachs (DGA): Das ist eine extrem wichtige Frage, sowohl für den Kliniker als auch und vor allem für den Patienten. In Deutschland ist es tatsächlich so, dass es sich, wie Sie dargestellt haben, danach richtet, ob es sich um eine Thrombose oder um eine Lungenembolie handelt. In den deutschen Leitlinien und in den internationalen Leitlinien orientiert sich die Dauer der Antikoagulation an dem mutmaßlichen Rezidivrisiko. Das heißt, für Patienten, die ohne Auslöser eine Thrombose oder Lungenembolie erlitten haben, wird in den deutschen und internationalen Leitlinien eine unbefristete Antikoagulation empfohlen.

Um zu verdeutlichen, welche Situation dann im klinischen Gespräch mit dem Patienten entsteht, folgendes Beispiel: Ein Patient hat nach einer ausgedehnten Lungenembolie sechs Monate lang eine Antikoagulation, zum Beispiel mit Apixaban, hinter sich gebracht. Wenn die Sekundärprophylaxe auf sechs Monate begrenzt wäre, müsste ich diesem Patienten als Option anbieten: entweder eine Beendigung der Antikoagulation mit einem Rezidivrisiko in einem Jahr von 15 bis 20 Prozent oder den Ersatz von Apixaban durch einen Vitamin-K-Antagonisten. Der Patient würde dann also erst einmal niedermolekulares Heparin bekommen, dann Marcumar. Ich müsste ihm allerdings dazusagen, dass das Risiko schwerer Blutungen darunter verdoppelt und das Rezidivrisiko, wenn er zum Beispiel einen BMI von über 28 hat, fast verdoppelt wäre. Es ist eine schwierige Beratungssituation, einem Patienten nach sechs Monaten zu sagen: Du sollst die Antikoagulation, mit der du bisher zurechtgekommen bist, jetzt mit einem Rezidivrisiko beenden oder auf Marcumar umstellen.

Herr Dr. Kaiser: Herr Bauersachs, Sie haben es gerade so beschrieben, als müsste man das eine oder das andere machen. In diesem Verfahren geht es ja erst einmal um die Frage: Ist das eine relevante Fragestellung? Ihren Äußerungen habe ich schon entnommen: Natürlich ist das eine relevante Fragestellung. Genau das sagen Sie ja mit Ihrem Beispiel bezüglich der Situation des Patienten nach sechs Monaten. Unabhängig davon, ob man die Situation in Deutschland oder die internationale Lage betrachtet: Es gibt Konstellationen, in denen darüber nachgedacht wird, über die sechs Monate hinaus eine Antikoagulation vorzunehmen. Das war der Fall, bevor Apixaban auf dem Markt war, und es ist auch jetzt, da Apixaban auf dem Markt ist, so. Da Apixaban auf dem Markt ist, gibt es eine weitere Therapieoption. Was die Zusatznutzenbewertung angeht, stellt sich die Frage: Ist diese neue Therapieoption besser als die anderen Therapieoptionen?

Herr Wille hat es richtig beschrieben: In der Fachinformation heißt es ja nicht, alle Patienten sollten über sechs Monate hinaus mit der niedrigen Dosis behandelt werden. Deswegen muss ich dem, was Sie, Herr Hack, gesagt haben, entgegen: Die normale Konstellation – Abschluss der sechsmonatigen Behandlung und Zusatznutzen – wird dadurch, zumindest nach

unserer Beurteilung, nicht infrage gestellt. Die Frage ist, ob Apixaban, wenn auf Basis der Risikokonstellation und der Abwägung für den Patienten eine fortgesetzte Antikoagulation notwendig ist, in der vorgeschriebenen niedrigeren Dosierung einen Zusatznutzen gegenüber der anderen Therapieoption hat; nichts anderes ist unsere Frage. So wie Sie es beschrieben haben, ist das selbstverständlich eine relevante Fragestellung, und man kann sie nicht mit der placebokontrollierten Studie beantworten. Hinzu kommt, dass die Diskussion über die Relevanz der Studie – ja oder nein – dann eine nachgelagerte wäre. Hier geht es ja erst einmal um die Identifikation: Ist das überhaupt eine relevante Frage?

Kurz zur Fachinformation. Das mag zwar in Kapitel 4.1 nicht so stehen. Aber auf Seite 1 finden Sie die Tabelle 1, und da steht: nach Abschluss der Behandlung. Hier gibt es abgegrenzte Gebiete. Es heißt: Abschluss der normalen Behandlung nach sechs Monaten. Dann steht in der Fachinformation als abgegrenztes Gebiet auf Seite 1 in Tabelle 1: Fortsetzung einer Behandlung mit der niedrigeren Dosierung. Selbstverständlich sind das also unterschiedliche Fragestellungen, und zwar deshalb, weil es auch unterschiedliche Patienten sind.

Herr PD Dr. Beyer-Westendorf (DGA): Ich denke, dass es ein ganz zentraler Bestandteil der heutigen Diskussion sein muss, diese Frage für Behandler und Patienten optimal zu klären. Ich denke, es ist ganz wichtig, zuerst die Nomenklatur geradezurücken. Die Leitlinien, national wie international, unterscheiden drei Phasen: Die erste Phase ist die Initialphase. Das ist die Phase, in der jeder Patient, egal was der Auslöser ist – ob Thrombose oder Lungenembolie –, eine intensiviertere Therapie bekommen muss. Das ist bei der Vergleichstherapie die Heparinphase. Das ist in der Apixaban-Studie die eskalierte Therapie mit zweimal täglich 10 mg.

Anschließend folgt die Phase der Weiterbehandlung oder Sekundärprophylaxe, weil man das anbehandelte Ereignis natürlich nicht wiederhaben will. Das ist die Phase von drei bis sechs Monaten. Sie ist in der AMPLIFY-Studie mit der Dosis von zweimal täglich 5 mg abgedeckt. Deswegen kann ich mich der Sichtweise der Firma nicht anschließen, zu sagen: Weil ich in dieser Phase, die alle Patienten durchleben müssen, egal was der Auslöser und egal wie der Schweregrad ist, einen Nutzen zeigen kann, kann ich das auch langfristig auf alle Patienten übertragen.

Nach den Leitlinien schließt sich die Phase der verlängerten Sekundärprophylaxe an; das ist die exakte Nomenklatur. Es sind ausgewählte Patienten, die dafür überhaupt infrage kommen, und es sind auch ausgewählte Patienten, von denen wir uns in dieser Phase einen Nutzen versprechen. Von daher kann man diese Frage nicht für alle Patienten gleich beantworten.

Das zweite Problem, das wir im Alltag sehen, besteht darin, diese Gruppen zu unterscheiden: Welcher Patient braucht eine verlängerte Sekundärprophylaxe, und welcher Patient braucht sie nicht? Es gibt ganz klar definierte Gruppen, die sie nicht brauchen. Das sind die Patienten mit einem eindeutigen Auslöser, zum Beispiel mit einer Lungenembolie oder einer Thrombose nach einer Beinfraktur, nach einer schweren Operation oder nach einer Bettlägerigkeit im Rahmen einer schwerwiegenden Akuterkrankung. Da wissen wir, dass wir diese Patienten drei bis sechs Monate behandelt haben. Deren Rezidivrisiko ist nach Abschluss der Sekundärprophylaxe so niedrig, dass sie keine verlängerte Sekundärprophylaxe brauchen. Das gilt leider Gottes nur für eine überschaubare Anzahl von Patienten.

Noch geringer ist der Anteil der Patienten, von denen wir von vornherein wissen, dass sie definitiv eine lebenslange Therapie, eine lebenslange verlängerte Sekundärprophylaxe brauchen. Das sind die Patienten mit mehreren Rezidiven, das sind die Patienten mit einer bekannten schweren Thrombophilie, mit einer Gerinnungsneigung, bei denen wir gar nicht darüber nachdenken, die Therapie abzusetzen. Aber auch das betrifft wenige.

Die Gruppe in der Mitte zu identifizieren, ist ungleich schwieriger; denn da gibt es verschiedene Empfehlungen. Es heißt, Patienten mit einer proximalen Thrombose oder einer Lungenembolie müsse man länger behandeln als Patienten mit einer distalen Thrombose, männliche Patienten hätten ein höheres Rezidivrisiko als weibliche Patienten, Patienten, bei denen das D-Dimer als Gerinnungsparameter ansteigt, hätten ein höheres Rezidivrisiko. Wenn Sie sich jeden dieser Parameter anschauen, dann werden Sie am Ende aber feststellen, dass der positive prädiktive Wert dieser ganzen Faktoren im Bereich von 10 bis 15 Prozent liegt. Das heißt, jeder einzelne dieser Faktoren, die wir in unsere Entscheidung einbeziehen, kann 80 bis 90 Prozent der Patienten, die ein Rezidiv bekommen werden, gar nicht identifizieren.

Bei diesen Studien – das gilt für alle Extension-Studien – wurden die Patienten, die keine verlängerte Sekundärprophylaxe brauchen, aussortiert. Auch die Patienten, die eindeutig eine verlängerte Sekundärprophylaxe brauchen, hat man aussortiert. Alle drei Extension-Studien – die für das Dabigatran, das Rivaroxaban und das Apixaban – sind nur mit der verbleibenden Restgruppe gemacht worden. Alle drei Studien haben auf Sicht von sechs bis zwölf Monaten ein Rezidivrisiko von 8 Prozent gezeigt. Das ist ein inakzeptabel hohes Risiko. Das bedeutet, jeder zwölfte Patient bekommt, obwohl wir versucht haben, die richtigen Patienten zu identifizieren, im Placebo-Arm ein potenziell lebensbedrohliches Rezidiv. Von daher lautet die Frage nicht: „Was machen wir in den ersten sechs Monaten?“, sondern die Frage ist: Wie können wir die Patienten identifizieren, die die verlängerte Sekundärprophylaxe brauchen? Das können wir als Kliniker nicht leisten. Also bleibt die Frage: Welche ist die optimale Therapie? Die Dauer der zweckmäßigen Vergleichstherapie haben wir national wie international in der Regel auf sechs bis zwölf Monate begrenzt, und zwar aus Angst vor den Blutungen in der Langzeittherapie. Das heißt, im Wissen um das Rezidivrisiko setzen wir den Schutz im Alltag nicht ein.

Mit der Dosis von zweimal täglich 2,5 mg haben wir jetzt in einer placebokontrollierten Studie für genau diese Patienten ein Präparat, das nicht einmal in einer Therapiedosis, sondern in einer Prophylaxedosis gegeben wird. Es hat sehr viele Thrombosen verhindert. Das ist klinisch ein enorm großer Nutzen für die Patienten. Es gibt einen deutlichen Trend zur Reduktion der Gesamtmortalität. Die Hazard Ratio beträgt bei der Dosis von zweimal täglich 2,5 mg 0,49; das ist zwar statistisch nicht signifikant, aber die Gesamtmortalität liegt bei 0,49, und das bei Blutungen auf Placeboniveau. Das ist die einzige Therapie, die dieses Risiko-Nutzen-Verhältnis bietet. Das heißt, wenn wir im Hinblick auf diese Patienten nicht akzeptieren, dass die Vergleichstherapie im Alltag bzw. die gelebte Vergleichstherapie „Nichts machen und abwarten“ ist, dann werden wir die Dosis von zweimal täglich 2,5 mg den Behandelnden nicht an die Hand geben können, um diese Patienten geeignet zu behandeln. Aus meiner Sicht lautet also das ganz klare Votum – das habe ich auch in die Stellungnahme der DGA eingearbeitet –, dass wir als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Phase und für diese Patienten eigentlich eine Nutzenbewertung gegenüber keiner Therapie bzw. gegenüber einem Placebo benötigen.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich würde dem ja zustimmen, und auch die Arzneimittelkommission würde dem zustimmen. Aber hier geht es ja um die Patienten, die nach sechs Monaten noch eine Indikation für eine Antikoagulation haben. Ich glaube, das, was Sie sagen, ist eine neue Fragestellung, die es sicherlich wert ist, in irgendeiner Weise behandelt zu werden. Aber darum geht es hier nicht. Gemäß Zulassung sollen nach sechs Monaten Therapie zweimal täglich 2,5 mg bei den Patienten, die noch eine weitere Therapie benötigen, eingesetzt werden. Es war ja auch bisher so, dass die Leitlinien für bestimmte Patienten eine über sechs Monate hinaus verlängerte Therapie empfohlen haben. Das musste, bis es Apixaban gab, mit anderen Mitteln geschehen. Das ist auch geschehen, und das ist wahrscheinlich ja auch sinnvoll gewesen.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb): Noch einmal ganz kurz zu dieser AMPLIFY-EXT-Studie. Das ist ja eine dreiarmlige Studie. Verglichen hat sie eine Dosis von 2,5 mg zweimal täglich – das ist sozusagen die Prophylaxedosierung, die wir von der orthopädischen Indikation kennen –, die therapeutische Dosis mit zweimal täglich 5 mg – das ist das, was wir vom Vorhofflimmern kennen – und einen Placebo. Der Grund dafür, dass die Zulassungsbehörde für die langfristige Therapie nach sechs Monaten die Dosis von zweimal täglich 2,5 mg empfiehlt, ist, dass sie in der AMPLIFY-Extension-Studie im Vergleich zur 5-mg-Dosis günstigere Blutungsergebnisse vorzuweisen hatte. Die NNH, die „number needed to harm“, war bei 5 mg b.i.d. 60, bei 2,5 mg 182. Die Wirksamkeit bezüglich Thromboseprophylaxe war ähnlich; es kam nämlich im Vergleich dazu, dass man keine Therapie macht, zu einer Reduktion um etwa 80 Prozent. Ich möchte deutlich machen, dass die Dosisänderung nach sechs Monaten schon auf dieser Rationale beruht, auch im direkten Vergleich zu der Dosis von 5 mg. Selbstverständlich war sie nicht darauf gepowert. Aber die Daten sind äußerst different, auch was das Blutungsrisiko anbelangt. Es gibt also einen Vorteil der 2,5-mg-Dosis, also der Prophylaxedosis. Das war letztendlich der Grund für die Entscheidung der Zulassungsbehörde.

Herr PD Dr. Beyer-Westendorf (DGA): Noch ein kurzes Statement zu dem Punkt, den Herr Wille vorgetragen hat, was den Zulassungstext angeht. Es ist richtig, dass uns die EMA oder die Zulassungsbehörden natürlich nicht vorschreiben, für welchen Patienten wir welche Dosis zu wählen haben, wenn wir doch gar kein Instrument haben, diese beiden Risikogruppen exakt zu differenzieren. Es ist aber ganz klar: Die Patienten, von denen wir wissen, dass sie die volle Dosis brauchen, werden nicht für die Dosis von 2,5 mg täglich infrage kommen. Sie kommen entweder für eine Dosis von zweimal täglich 5 mg oder für die zweckmäßige Vergleichstherapie, dann aber wirklich in der vollen therapeutischen Dosis, also für den Vitamin-K-Antagonisten, infrage. Auch was die Gruppe mit mittlerem Risiko betrifft, bei der wir sagen, dass es keine klare Indikation für eine dauerhafte volle therapeutische Dosis gibt, ermöglicht uns der Zulassungstext sehr wohl, diese Dosisreduktion vorzunehmen, die klinisch absolut entscheidend ist.

Herr Dr. Hack (Bristol-Myers Squibb): Auch ich möchte kurz auf die Leitlinien Bezug nehmen. Herr Beyer-Westendorf hat ja schon angesprochen, dass die Empfehlungen der Leitlinien insbesondere auf der jetzigen zweckmäßigen Standardtherapie beruhen. Es gibt die Befürchtung, dass die Patienten ein hohes Blutungsrisiko haben – in den Leitlinien wird es mit 1

bis 3 Prozent unter VKA angegeben –, dass dieses Blutungsrisiko insbesondere bei einer längerfristigen Therapie stärker ins Gewicht fällt und es natürlich auch patientenindividuell stärker betrachtet werden muss. Eine Rationale der AMPLIFY-Extension-Studie war, zu untersuchen, ob eine neue Therapieoption bzw. ein neuer Wirkstoff, der auch schon in anderen Studien eine Blutungsreduktion im Vergleich zur Standardtherapie gezeigt hat – ich erinnere an das Vorhofflimmern –, dazu führen könnte, dass solche Patienten, bei denen man sich aufgrund der Abwägung Blutungsrisiko versus Wirksamkeit entschieden hat, keine Therapie bzw. keine weiterführende Therapie durchzuführen, von einer Therapie mit Apixaban profitieren könnten. Das konnte die AMPLIFY-Extension-Studie über zwölf Monate versus Placebo zeigen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Anmerkungen zu diesem Fragenkomplex? – Das sehe ich nicht.

Bayer hatte noch angeführt, dass man Probleme mit den Patientenzahlen sieht. Die Stichworte lauten: Zielpopulation ausschließlich auf Basis von publizierter Evidenz, maximale Zielpopulation 248.546 GKV-Patienten. Bayer merkt hierzu an, dass die Daten des pU auf Grundlage der unpublizierten Auswertungen kritisch zu hinterfragen sind. Was sagen Sie zu den Patientenzahlen? – Herr Gerber-Grote, bitte.

Herr Dr. Gerber-Grote: Erst einmal möchte ich zwei Anmerkungen machen und dann eine Frage stellen, allerdings nicht in erster Linie an Bayer, sondern eher an Pfizer, da ja jetzt eine zweite Studie vorgelegt wurde.

Erstens. Sie haben im Hinblick auf die Population, die bis zu sechs Monate behandelt wird und über die wir ja nun hinlänglich diskutiert haben, angemerkt, wir würden sie falsch einschätzen. Das ist mitnichten so. Wir haben aus der Literatur die Zahl 70.000 bis 140.000. Sie kommen in der neuen Studie, die Sie vorlegen, auf 115.000. Damit liegen Sie ziemlich genau in der Mitte. Ich denke, darüber brauchen wir uns jetzt nicht weiter zu unterhalten.

Das Zweite. Zu der von Ihnen vorgelegten Auswertung von IMS-Health-Daten möchte ich anmerken: Wir haben nicht gesagt, dass wir sie für plausibel halten. Wir haben deutlich zum Ausdruck gebracht, dass hier eine Unsicherheit besteht. Auch da sind wir uns insofern einig; das sage ich nur, um das klarzustellen.

Für uns stellt sich eine große Frage. Sie haben ja neue Daten oder – man muss ja sogar sagen – eine neue Studienauswertung vorgelegt. Vielleicht können Sie für uns alle darlegen, worin genau Sie den Unterschied zwischen diesen beiden Studien sehen.

Außerdem behaupten Sie in der neuen Studie, die Daten seien repräsentativ ausgewählt worden. Können Sie sagen, wie genau das gemacht worden ist und wie der Hochrechnungsfaktor im Hinblick auf die deutsche Bevölkerung gewählt worden ist?

Dann habe ich noch eine Frage an Bayer. Sie haben gesagt, Sie hätten sich hinsichtlich der Hochrechnung hauptsächlich auf die Studie aus den USA berufen. Dazu muss man jedoch sehr kritisch anmerken: Hier waren nur Personen eingeschlossen, die über ihren Arbeitgeber in einer privaten Versicherung sind. Ist es nicht vielleicht eine deutliche Unterschätzung, wenn Sie sich auf eine solche Studie berufen und sie auf den deutschen Kontext übertragen? – Das sind unsere Fragen zu Ihren Daten.

Herr Kloss (Pfizer Deutschland): Vielen Dank für die Frage. – Wir haben sie erwartet, und sie ist auch sehr spannend, wie ich finde.

Klar ist: Die Daten, die wir damals im Dossier dargestellt haben, streuten sehr weit. Das heißt, wir hatten die Literaturwerte, die mit 70.000 bis 140.000 Patienten angegeben waren, und unsere Studie mit den IMS-Health-Daten, die an dieser Stelle noch viel mehr Patienten aufgedeckt haben.

Kurz zu der Rationalen der Studie, die wir dort dargestellt haben. Diese Studie basiert natürlich allein auf ambulanten Patienten, und zwar aus 2.500 Praxen. Sie diente in erster Linie dazu, eine Art Abbild des Versorgungsalltages, bezogen auf die Einstellung der INR, darzustellen. Als zweiten Endpunkt der Studie haben wir auch die Patientenzahlen schätzen wollen, was nicht ganz einfach war, weil es nur ambulante Daten waren. Wir haben dann „gesicherte Diagnosen“ mit „Zustand nach Diagnosen“ kombiniert, weil wir keine stationären Informationen hatten. Außerdem hatten wir keine Verschreibungsinformationen bezüglich der einzelnen Patienten. Das heißt, da tauchen auch nicht behandelte Thrombosen auf.

Die Auswahl der ICD-Kodierungen ist nicht immer einfach gewesen, weil unspezifische Codes relativ häufig auftauchten. Dann weiß man nicht: Ist das eine tiefe oder nur eine oberflächliche Venenthrombose? Deswegen haben wir uns auch da etwas überlegt: Wir haben nur anteilig welche dazugenommen. All das hatte zur Folge, dass hier natürlich eine relativ große Unsicherheit besteht. Das war uns auch klar. Deswegen haben wir, noch bevor die Nutzenbewertung herausgekommen ist, die neue Studie aufgesetzt, um diese Zahlen einzuschränken und sie genauer schätzen zu können. Hinzu kam dann eine repräsentative Stichprobe des Elsevier Health Risk Institute. Das war eine auf dem Demografiestand von 2011 gematchte Stichprobe von Kassendaten. Somit hatten wir die Möglichkeit, sowohl die stationären Informationen als auch die Verschreibungsinformationen hinzuzuziehen. Dementsprechend konnten wir zum Beispiel ganz klar sagen: Dies ist ein Patient, der in diesem Quartal oder während dieses stationären Aufenthalts die Diagnose „tiefe Venenthrombose“ oder „Lungenembolie“ bekommen hat. – Das haben wir dann natürlich auch mit potenziellen Verschreibungen in einem Zeitfenster von 14 Tagen – stationär oder im Quartal – verknüpft. Bei den ambulanten Daten ging es auch um Vitamin K oder die Verschreibung neuer oraler Antikoagulanzen. – Ich glaube, das waren die wichtigsten Punkte.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Wir wollten ja noch etwas zu der Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Nutzens sagen. Kommen wir dazu noch? Sonst würde ich das jetzt machen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, machen Sie es doch jetzt.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Okay. – Das ist ein Punkt, bei dem wir mit der IQWiG-Dossierbewertung nicht komplett konform gehen. Das Ausmaß des Zusatznutzens – angesichts des Bewertungsalgorithmus des IQWiG ist das nachvollziehbar – wird darin als beträchtlich bezeichnet. Man muss sich aber klarmachen, dass das Änderungen sind, die sich im Prozentbereich be-

wegen. Wenn man sie mit der geringeren Zahl von Blutungen und Thromboembolien aufsummiert, sind es maximal 2 Prozent. Wir würden dies nicht als beträchtlich bezeichnen, und zwar insbesondere deshalb, weil die Gesamtmortalität nicht beeinflusst worden ist.

Was die Wahrscheinlichkeit angeht, würden wir nicht sagen, dass die Datenlage für einen Beleg ausreicht. Dafür gibt es mehrere Gründe: Zum Ersten gibt es die Inkonsistenz bezüglich des BMI, die wir nicht gut erklären können. Zum Zweiten haben wir hier ein Mittel, das untersucht ist, nämlich Warfarin. In Deutschland werden aber 99 Prozent der Patienten mit Phenprocoumon behandelt. Es gibt bisher keine Daten, die die gleiche Wirksamkeit, eine Äquivalenz, bewiesen haben. In vergleichenden beobachtenden Studien gibt es sogar eher Hinweise darauf bzw. Anhaltspunkte dafür, dass Phenprocoumon günstiger einzuschätzen ist.

Das sind die beiden Punkte, die uns dazu bewogen haben, darin maximal einen Hinweis statt eines Beleges zu sehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bevor wir uns wieder in die Grundsatzdiskussion verflüchtigen, bitte ich jetzt Frau Hülsenbeck, etwas zu den amerikanischen Zahlen zu sagen.

Frau Hülsenbeck (Bayer Vital): Vielen Dank, Herr Gerber-Grote, für Ihre Anmerkungen. – In unserer Stellungnahme wollten wir hauptsächlich herausstellen, dass wir die nicht publizierte Analyse, die der pharmazeutische Hersteller eingereicht hat, für nicht aussagekräftig halten, wenn es darum geht, die Obergrenze der Patientenpopulation zu schätzen. Auch die hier vorgeschlagene Publikation von Deitelzweig hat sicherlich Schwächen. Wie Sie zu Recht angesprochen haben, wurden nur Medicare-Daten verwendet, also Daten der arbeitgeberunterstützten Krankenversicherung. Dennoch glauben wir, die Abdeckung ist sehr groß und die Abweichung zur Normalbevölkerung nicht so gravierend, sodass diese Zahl als Anhaltspunkt für die Schätzung der Obergrenze für Deutschland dennoch aussagekräftig ist. Insofern begrüßen wir, dass der Unternehmer hier Anstrengungen unternommen hat, weitere Daten vorzulegen. Wir denken, dass diese eher ein für Deutschland realistisches Bild zeigen.

Herr Dr. Rasch (vfa): Auch von mir eine Anmerkung zur Aussagekraft der Ergebnisse; sie zielt allerdings in eine etwas andere Richtung. Im Zusammenhang mit dem Komplex größerer Blutungen diskutierte das IQWiG, inwiefern hier die Anforderungen an einen Beleg statt eines Hinweises erfüllt sind. Es verwarf den Beleg aufgrund der unterstellten Heterogenität zwischen den geografischen Regionen bei einem p-Wert von 0,198. Das ist aber schon ziemlich nah an der Grenze von 0,2. Das ist in Anbetracht der Algorithmen des IQWiG formal nachzuvollziehen. In Kombination mit dem I^2 von 35,7 Prozent ist das, glaube ich, nicht unbedingt etwas, das starke Signale aussendet, vor allem in Kombination mit der eigentlich relevanten Subgruppe für Europa, wo der Effekt bei einem relativen Risiko von 0,17 bzw. beim oberen Konfidenzintervall von 0,42 liegt. Da ist es für uns zu einem gewissen Missverständnis gekommen, ob hier per se eine Heterogenität vorliegen muss oder ob man sich hier tatsächlich auch die jeweils relevante Subgruppe anschaut.

Herr Dr. Klamroth (DGHO): Ich möchte zu dem Vergleich zwischen Warfarin und Phenprocoumon Stellung nehmen. Die Holländer haben auf der ISTH-Konferenz vor kurzem eine Studie vorgestellt, in der sie die Stabilität der Einstellung bei Warfarin versus Phenprocoumon verglichen haben. Interessanterweise war im Gegensatz zu dem, was wir bisher geglaubt haben – dass man mit Phenprocoumon eine stabilere INR-Einstellung schafft –, die Warfarin-Einstellung vom Trend her günstiger. Das, was dazu gesagt wurde, würde ich also nicht als stichhaltig oder plausibel ansehen.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Welche Studie ist das denn? Ist sie veröffentlicht worden? Ich kenne sie nicht.

Herr Dr. Klamroth (DGHO): Sie wurde auf der letzten ISTH-Konferenz in Amsterdam vorgestellt.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Aber sie ist noch nicht publiziert?

Herr Dr. Klamroth (DGHO): Sie wird noch publiziert.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Okay.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay, dann nehmen wir das so zur Kenntnis. – Ich glaube, wir haben die Themen jetzt von vorne nach hinten, von oben nach unten, von links nach rechts durchdiskutiert. – Weitere Fragen sehe ich nicht. Dann gebe ich dem pU – Herr Neugebauer, ich weiß nicht, ob Sie es machen oder ob es Pfizer macht – die Möglichkeit, die aus seiner Sicht wesentlichen Ergebnisse kurz zusammenzufassen. Dann werden wir das zu wägen haben. – Bitte schön.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Noch einmal vielen Dank dafür, dass wir die Gelegenheit bekommen, abschließend noch ein paar kurze Worte dazu zu sagen. Ich denke, wir haben heute eine intensive Diskussion geführt. Ich glaube, wir haben sehr transparent dargestellt, was wir mit Apixaban leisten können, aber auch, wo wir die Grenzen sehen; auch das muss man ja fairerweise sagen.

Aus unserer Sicht gibt es auf allen zugelassenen Anwendungsgebieten von Apixaban einen beträchtlichen Zusatznutzen. Einschränkungen des Zusatznutzens auf Subgruppen wie zum Beispiel in Bezug auf Patienten mit geringem BMI oder die Dauer der Therapie sehen wir nicht; das dürfte nicht verwunderlich sein. Ich hoffe, Sie können dem einen oder anderen Argument, das wir heute vorgetragen haben, folgen.

Was die Epidemiologie angeht, denke ich, wir haben hinreichend dargelegt – darüber haben wir ja auch diskutiert –, wie wir zu den Zahlen gekommen sind. Ich glaube, wir sind nicht weit

voneinander weg; die Einschätzungen von dem einen oder anderen haben wir gehört. Ich hoffe, wir konnten die offenen Fragen beantworten. Für die heutige Gelegenheit und für die intensive Diskussion möchte ich mich noch einmal herzlich bedanken. – Das war es von meiner Seite. Herr Hecken, vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Wir werden das jetzt auszuwerten und zu würdigen haben. Auch ich danke Ihnen, dass Sie uns zur Verfügung gestanden haben. Dann sage ich: Bis zum nächsten Mal! Sie dürfen jetzt gehen, und wir machen in fünf Minuten weiter.

Schluss der Anhörung: 16.07 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2014-09-01-D-126 Apixaban

Stand: 9. Januar 2014

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

Inhalt

Indikation für die Recherche für Apixaban	260
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien	260
Systematische Recherche	266
Cochrane Reviews.....	267
Systematische Reviews	271
Leitlinien	293
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	310
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:.....	312
Literatur:.....	316

Indikation für die Recherche für Apixaban

Tiefe Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) sowie Prophylaxe rezidivierender TVT und LE

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel:

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

Apixaban (2013-B-129)

Zur Behandlung akuter tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) / Prophylaxe rezidivierender TVT / LE

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Heparine
 - Niedermolekulare Heparine (NMH)
 - Unfraktionierte Heparine (UFH)
 Danaparoid
 Vitamin-K-Antagonisten
 - Phenprocoumon
 - Warfarin
 Fondaparinux
 Rivaroxaban

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

- Festbetragsgruppenbildung UFH, Stufe 1
- Festbetragsgruppenbildung NMH: „Heparine, niedermolekular“, Stufe 2
- Phenprocoumon, Warfarin: FB-Gruppe „Antikoagulantien, orale“; Stufe 2

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Apixaban B01AF02 Eliquis®	Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) / Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.
NMH, z.B.:	
Enoxaparin B01AB05 Clexane®	<i>Clexane 40 mg, Clexane 40 mg Duo, Clexane 40 mg Klinik, Clexane 40 mg Praxis:</i> Therapie tiefer Venenthrombosen mit und ohne Lungenembolie. Peri- und postoperative Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei Patienten mit hohem thromboembolischen Risiko (z. B. orthopädische Chirurgie).
UFH, z.B.:	
Heparin-Natrium B01AB01 z.B. Heparin-Natrium Braun	- im Rahmen der Behandlung von venösen und arteriellen thromboembolischen Erkrankungen (einschließlich der Frühbehandlung des Herzinfarktes sowie der instabilen Angina pectoris) - zur Antikoagulation bei Behandlung oder Operation mit extrakorporalem Kreislauf (z. B. Herz-Lungen-Maschine, Hämodialyse) - Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen

<p>Danaparoid B01AB09 Orgaran®</p>	<p>b) Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen bei Patienten, die eine dringende parenterale Antikoagulation benötigen und entweder eine HIT haben oder in der Anamnese aufweisen.</p>
<p>Phenprocoumon Marcumar® B01AA04</p>	<p>Behandlung und Prophylaxe von Thrombose und Embolie. Langzeitbehandlung des Herzinfarktes, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen gegeben ist.</p>
<p>Phenprocoumon B01AA04 Phenpro.-rati- opharm®</p>	<p>Langzeitbehandlung und Vorbeugung – der Blutpfropf-Bildung (venöse und arterielle Thrombosen) – des Verschlusses von Blutgefäßen durch Blutpfropf (venöse und arterielle Embolien).</p>
<p>Warfarin-Natrium B01AA03 Coumadin®</p>	<p>Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen</p>
<p>Fondaparinux B01AX05 Arixtra®</p>	<p>Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei Erwachsenen, die sich größeren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten unterziehen müssen, wie beispielsweise Hüftfrakturen, größere Knie- oder Hüftersatzoperationen. Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei Erwachsenen, die sich abdominalen Eingriffen unterziehen müssen und voraussichtlich einem hohen Risiko thromboembolischer Komplikationen ausgesetzt sind, wie beispielsweise Patienten, die sich einer abdominalen Krebsoperation unterziehen müssen (siehe Abschnitt 5.1). Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei erwachsenen internistischen Patienten mit einem erhöhten Risiko für VTE und bei Immobilisation wegen einer akuten Erkrankung, wie bspw. Herzinsuffizienz und/oder akuter Atemwegserkrankung und/oder akuter infektiöser beziehungsweise entzündlicher Erkrankung.</p>

Rivaroxaban B01AX06 Xarelto®	Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.
Dabigatran B01AE07 Pradaxa®	Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**Tiefe Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) sowie Prophylaxe rezidivierender TVT und LE**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **09.01.2014** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **693** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **64** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **27** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen:

ASCO	American Society of Clinical Oncology
CTEPH	chronic thromboembolic pulmonary hypertension
DVT	Deep venous thrombosis
ESC	European Society of Cardiology
FE	Fixed Effect Modell
GoR	Grade of Recommendations
HSC	Horizon Scanning Center
ICSI	Institute for Clinical Systems Improvement
IDA	InterDisziplinärer Abgleich
INR	International Normalized Ratio
KI	Konfidenzintervall
LMWH	Low molecular weight heparin
LoE	Level of Evidence
MQIC	Medical Quality Improvement Consortium
NIHR	National Institute for Health Research
NOAC	Novel oral anticoagulant (Thrombin Inhibitoren und Xa Inhibitoren)
OR	Odds Ratio
PE	Pulmonary embolism

SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
RR	Relatives Risiko
UFH	unfractionated heparin
UMHS	University of Michigan Health System
VKA	Vitamin K Antagonist
VTE	Venous Thromboembolism

Cochrane Reviews

<p>Akl et al. (2011): Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer.</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Krebspatienten mit objektiv bestätigter VTE oder LE</p> <p>Vergleich: low molecular weight heparin (LMWH), unfractionated heparin (UFH) und Fondaparinux</p> <p>Endpunkte: Mortalität nach 3 Monaten Follow-up, rezidivierende VTE, majore und minore Blutungen</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 16 Studien mit N= 1371 Patienten): 13 Studien zum Vergleich LMWH versus UFH 2 Studien zum Vergleich Fondaparinux versus Heparin (Enoxaparin und UFH) 1 Studie zum Vergleich Dalteparin versus Tinzaparin</p> <p>LMWH versus UFH: Mortalität In der Meta-analysis von 11 Studien zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion in Bezug auf die Mortalität nach 3 Monaten: RR= 0.71; 95%KI 0.52-0.98. Nach Ausschluss von Studien minderer Qualität blieb das Ergebnis ähnlich: RR= 0.72; 95%KI 0.52-1.00). Rezidivierende VTE In den drei zu diesem Endpunkt verfügbaren Studien zum Vergleich LMWH versus UFH zeigte sich keine statistisch signifikante Reduktion in der Rekurrenz von VTE: RR= 0.78; 95%KI 0.29- 2.08). Die Studienqualität war hier insgesamt schlecht (imprecision und hohes Potential für Publikationsbias).</p> <p>Heparin versus Fondaparinux: Hier zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf Mortalität (RR= 1.27; 95%KI 0.88-1.84), rezidivierende VTE (RR= 0.95; 95%KI 0.57-1.60), majore Blutungen (RR= 0.79; 95%KI 0.39-1.63) oder minore Blutungen (RR= 1.50; 95%KI 0.87-o 2.59).</p> <p>Dalteparin versus Tinzaparin In der einen verfügbaren Studie ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Mortalität (RR=0.86; 95% KI 0.43-1.73).</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren:</p>
---	---

	<p>LMWH is possibly superior to UFH in the initial treatment of VTE in patients with cancer. Additional trials focusing on patient important outcomes will further inform the questions addressed in this review.</p>
<p>Akl et al. (2011): Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer.</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Krebspatienten mit objektiv bestätigter VTE oder LE</p> <p>Vergleich: low molecular weight heparin (LMWH), Vitamin K Antagonisten (VKA) und Ximelagatran</p> <p>Endpunkte: Mortalität nach 3 Monaten Follow-up, rezidivierende VTE oder PE, majore und minore Blutungen, Thrombozytopenie, Postphlebitisches Syndrom</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 9 Studien mit N= 1908 Patienten): LMWH versus VKA (n=7 RCT) In der Meta-analyse ergaben sich keine statistisch signifikanten Überlebensvorteile Hazard Ratio (HR)= 0.96; 95%KI 0.81-1.14) aber eine statistisch signifikante Reduktion von VTE (HR= 0.47; 95%KI 0.32-0.71). Die Ergebnisse zu majoren Blutungen (RR= 1.05; 95%KI 0.53-2.10) oder Thrombozytopenie (RR= 1.02; 95% KI 0.60-1.74) waren nicht statistisch signifikant. Dabei ist die Qualität der Evidenz für die Endpunkte Mortalität sowie minore und majore Blutungen als schlecht (low), und für rezidivierende VTE als moderat einzustufen.</p> <p>Ximelagatran (24 mg zweimal täglich) versus Placebo (n=1 RCT) Hier wurde eine Reduktion von VTEs festgestellt (HR= 0.16; 95%KI 0.09-0.30), aber es gab keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich Mortalität und Blutungen.</p> <p>Dabigatran versus VKA (n=1 RCT) Hier gab es keine signifikanten Unterschiede.</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren: For the long-term treatment of VTE in patients with cancer, LMWH compared to VKA reduces venous thromboembolic events but not death. The decision for a patient with cancer and VTE to start long-term LMWH versus oral anticoagulation should balance the benefits and downsides and integrate the patient's values and preferences for the important outcomes and alternative management strategies.</p>
<p>Andras et al. (2012): Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous Thromboembolism.</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Patienten mit objektiv bestätigter VTE oder LE</p> <p>Vergleich: low molecular weight heparin (LMWH) versus Vitamin K Antagonisten (VKA)</p> <p>Endpunkte: Mortalität in den ersten 3 Monaten nach Therapiezuweisung, rezidivierende VTE oder LE, majore Blutungen</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 15 Studien mit N= 3197 Patienten): LMWH versus VKA</p>

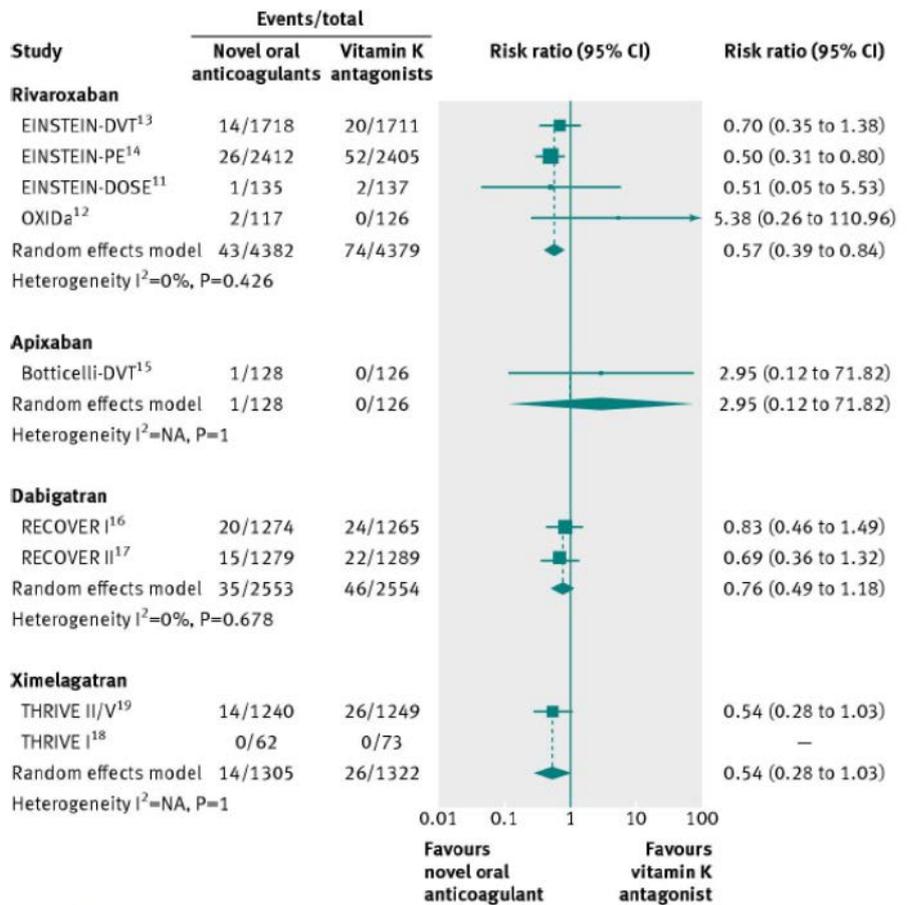
	<p>Für den Endpunkt Mortalität ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (OR=1.06, 95% KI 0.74 - 1.54). Es ergab sich eine statistisch nicht signifikante Reduktion des Risikos einer rezidivierenden VTE (OR=0.82, 95%KI 0.59- 1.13). Dies blieb gleich für die Analyse der Studien der Kategorie I (hohe methodische Qualität): OR= 0.80, 95%KI 0.54-1.18. Für alle Studien ergab sich ein signifikanter Vorteil für LMWH in Bezug auf den Endpunkt majore Blutungen (OR= 0.50, 95%KI 0.31-0.79), der für die Studien der Kategorie I nicht mehr signifikant war (OR= 0.62, 95%KI 0.36 - 1.07).</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren: LMWHs are possibly as effective as vitamin K antagonists in preventing symptomatic VTE after an episode of symptomatic deep venous thrombosis, but are much more expensive. Treatment with LMWH is significantly safer than treatment with vitamin K antagonists. LMWH may result in fewer episodes of bleeding and is possibly a safe alternative in some patients, especially those in geographically inaccessible areas, are reluctant to visit the thrombosis service regularly, or with contraindications to vitamin K antagonists. However, treatment with vitamin K antagonists remains the treatment of choice for the majority of patients.</p>
<p>Dong et al. (2009): Thrombolytic therapy for pulmonary embolism.</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Patienten mit akuter LE</p> <p>Vergleich: Thrombolytische Therapie (Streptokinase, Urokinase, gewebespezifische Plasminogenaktivator (rt-PA) oder Alteplase) versus Heparin (allein oder mit Placebo)</p> <p>Endpunkte: Mortalität, rezidivierende LE, minore und majore Blutungen</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 8 Studien mit N= 679 Patienten): Thrombolyse versus Heparin oder Heparin plus Placebo Für den Endpunkte Mortalität (OR=0.89; 95%KI 0.45-1.78)als auch für rezidivierende LE (OR=0.63; 95%KI 0.33-1.20) ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse. Auch für die Endpunkte minore und majore Blutungen ergaben sich keine signifikanten Effekte (majore: OR= 1.61; 95%KI 0.91 -2.86; minore: OR= 1.98; 95%KI 0.68-5.75)</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren: Based on the limited evidence found we cannot conclude whether thrombolytic therapy is better than heparin for pulmonary embolism. More double-blind RCTs, with subgroup analysis of patients presenting with haemodynamically stable acute pulmonary embolism compared to those patients with a haemodynamic unstable condition, are required.</p>
<p>Vardi et al. (2009):</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Patienten mit akuter VTE</p>

<p>Subcutaneous unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism.</p>	<p>Vergleich: subkutanes UFH versus subkutanes LMWH oder intravenöses UFH</p> <p>Endpunkte: rezidivierende TVT oder LE während 3 Monaten Follow-up, Auftreten einer LE während der Behandlung, majore Blutungen während der Behandlung und während 3 Monaten Follow-up</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 15 Studien mit N= 3054 Patienten): Subkutanes UFH versus subkutanes LMWH oder intravenöses UFH Für die Endpunkte rezidivierende TVT sowie LE nach 3 Monaten Follow-up ergaben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse (OR=1.68; 95%KI 0.92-3.04 und 1.18.; 95%KI 0.54-2.56). Gleiches gilt für die Endpunkte LE unter Heparinbehandlung (OR= 1.10, 95%KI 0.46- 2.62), Blutungen unter Heparinbehandlung (OR=1.07, 95%KI 0.64-1.79) und Blutungen während 3 Monaten Follow-up (OR=0.66, 95%KI 0.33 - 1.32). Hinsichtlich des Auftretens von Todesfällen (Blutungs-assoziiert oder insgesamt)unter der Behandlung oder während des dreimonatigen Follow-ups gab es ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Studienarmen (keine Risikodifferenz).</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren: Subcutaneous unfractionated heparin for the treatment of venous thromboembolism cannot be considered non-inferior to other treatment modalities in terms of recurrent DVT and PE at three months, but seems as safe and effective with regards to rates of major bleeding and death.</p>
---	--

Systematische Reviews

<p>Fox et al. (2012): Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomized controlled trials.</p>	<p>Systematischer Review mit Metaanalyse und indirektem Vergleich anhand von RCTs</p> <p>Population: Patienten mit akuter, symptomatischer VTE, LE oder beidem</p> <p>Vergleich: NOAC mit oder ohne initialer Heparin-gabe versus Vitamin K Antagonisten mit initialer Heparin-gabe</p> <p>Endpunkte: rezidivierende VTE, majore Blutungen, Gesamt-mortalität</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 9 Studien mit N= 16.701 Patienten, bzw. 16.611 für Blutungen):</p> <p>Rezidivierende VTE</p> <p>Hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Rivaroxaban vs. VKA (n=4 Studien): RR=0,85; 95%KI 0,55-1,31</p> <p>Dabigatran vs. VKA (n=2 Studien): RR=1,09; 95%KI 0,76-1,57</p> <p>Ximelagatran vs. VKA (n=2 Studien): RR=1,06; 95%KI 0,62-1,80</p> <p>Apixaban vs. VKA (n=1 Studie): RR=0,98; 95%KI 0,20-4,79</p> <p>Majore Blutungen</p> <p>Für diesen Endpunkt ergab sich lediglich ein signifikanter Vorteil für Rivaroxaban vs. VKA (RR=0,57; 95%KI 0,39-0,84), alle anderen Vergleiche ergaben nicht signifikante Effektschätzer (Dabigatran vs VKA: RR=0,76; 95%KI 0,49-1,18; Ximegalatran vs. VKA: RR=0,54; 95%KI 0,28-1,03; Apixaban vs VKA: RR=2,95; 95%KI 0,12-71,82).</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Hier ergaben sich für keinen Vergleich signifikante Unterschiede.</p>
--	--

Abb.: Relative risk for major bleeding with novel anticoagulants v traditional treatment with vitamin K antagonists



	<p>Abb.: Relative risk for all cause mortality with novel anticoagulants v traditional treatment with vitamin K antagonists</p>
--	--

Study	Events/total		Risk ratio (95% CI)	Risk ratio (95% CI)
	Novel oral anticoagulants	Vitamin K antagonists		
Rivaroxaban				
EINSTEIN-DVT ¹³	38/1718	49/1711		0.77 (0.51 to 1.17)
EINSTEIN-PE ¹⁴	58/2412	50/2405		1.16 (0.80 to 1.68)
EINSTEIN-DOSE ¹¹	4/135	5/137		0.81 (0.22 to 2.96)
OXIDa ¹²	0/117	0/126		—
Random effects model	100/4382	104/4379		0.96 (0.72 to 1.27)
Heterogeneity I ² =2.7%, P=0.358				
Apixaban				
Botticelli-DVT ¹⁵	3/128	0/126		6.89 (0.36 to 132.06)
Random effects model	3/128	0/126		6.89 (0.36 to 132.06)
Heterogeneity I ² =NA, P=1				
Dabigatran				
RECOVER I ¹⁶	21/1274	21/1265		0.99 (0.56 to 1.81)
RECOVER II ¹⁷	25/1279	25/1289		1.01 (0.58 to 1.74)
Random effects model	46/2553	46/2554		1.00 (0.67 to 1.50)
Heterogeneity I ² =0%, P=0.971				
Ximelagatran				
THRIVE II/V ¹⁹	28/1240	42/1249		0.67 (0.42 to 1.08)
THRIVE I ¹⁸	0/65	0/73		—
Random effects model	28/1305	42/1322		0.67 (0.42 to 1.08)
Heterogeneity I ² =NA, P=1				

0.01 0.1 1 10 100
Favours novel oral anticoagulant Favours vitamin K antagonist

Im adjustierten indirekten Vergleich von Rivaroxaban versus Dabigatran ergab sich kein signifikanter Vorteil für einen der beiden Wirkstoffe hinsichtlich rezidivierender VTE (RR=0,78; 95%KI 0,49-1,24) oder majoren Blutungen (RR=0,75; 95%KI 0,41-1,34)

Bochenek (2012):
The treatment of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparins.

Systematischer Review mit Metaanalyse

Population: Patienten unter Behandlung mit LMWH oder VKA aufgrund einer VTE

Vergleich: LMWH versus Vitamin K Antagonisten

Endpunkte: TVT, VTE oder LE unter Behandlung, minore und majore Blutungen, Thrombozytopenie, Knochenbrüche, osteoporotische Komplikationen, Tod

Ergebnisse (basierend auf 17 klinischen Studien mit N= 3.083 Patienten)

TVT unter Behandlung bzw. bis Ende des Follow-up (n=14 Studien, 3.010 Patienten)

	<p>Behandlung: LMWH versus VKA: OR=0,51 (95%KI 0,36-0,73) im FE-Modell, I²=0%</p> <p>Follow-up: LMWH versus VKA: OR=0,67 (95%KI 0,50-0,89) im FE-Modell, I²=21%</p> <p>VTE unter Behandlung bzw. bis Ende des Follow-up (n=13 Studien, 2.908 Patienten)</p> <p>Behandlung: LMWH versus VKA: OR=0,62 (95%KI 0,46-0,83) im FE-Modell, I²=20%</p> <p>Follow-up: LMWH versus VKA: OR=0,75 (95%KI 0,59-0,97) im FE-Modell, I²=43%</p> <p>Blutungen (majore oder minore) unter Behandlung bzw. bis Ende des Follow-up (n=11 Studien, 2.520 Patienten)</p> <p>Behandlung: LMWH versus VKA: OR=0,56 (95%KI 0,43-0,71) im FE-Modell, I²=0%</p> <p>Follow-up: LMWH versus VKA: OR=0,59 (95%KI 0,47-0,74) im FE-Modell, I²=36%</p> <p>Darüber hinaus wurden Subgruppenanalysen durchgeführt für Krebspatienten und nicht-Krebspatienten.</p> <p>TVT unter Behandlung bzw. bis Ende des Follow-up Krebspatienten (n=5 Studien, 1.014 Patienten):</p> <p>Behandlung: OR=0,40 (95%KI 0,24-0,67) im FE-Modell, I²=0%</p> <p>Follow up: OR=0,44 (95%KI 0,27-0,72) im FE-Modell, I²=0%</p> <p>Nicht-Krebspatienten (n=3 Studien, 744 Patienten):</p> <p>Behandlung: OR=0,55 (95%KI 0,21-1,46) im FE-Modell, I²=29%</p> <p>Follow-up: OR= 0,86 (95%KI 0,46-1,59) im FE-Modell, I²=0%</p> <p>VTE unter Behandlung bzw. bis Ende des Follow-up Krebspatienten (n=5 Studien, 1.014 Patienten):</p> <p>Behandlung: OR=0,47 (95%KI 0,31-0,71) im FE-Modell, I²=0%</p> <p>Follow up: OR=0,46 (95%KI 0,31-0,69) im FE-Modell, I²=0%</p> <p>Nicht-Krebspatienten (n=3 Studien, 744 Patienten):</p> <p>Behandlung: OR=1,06 (95%KI 0,51-2,20) im FE-Modell, I²=13%</p> <p>Follow-up: OR= 1,20 (95%KI 0,70-2,05) im FE-Modell, I²=0%</p>
--	---

<p>Castellucci La et al. (2013): Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis.</p>	<p>To summarise and compare the efficacy and safety of various oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and vitamin K antagonists) and antiplatelet agents (acetylsalicylic acid) for the secondary prevention of venous thromboembolism.</p> <p>Randomisierte (prospektive) Studien</p> <p>Suchzeitraum: Bis 2013</p> <p>Population: consecutive patients with objectively confirmed, symptomatic, deep vein thrombosis or pulmonary embolism treated for a minimum of three months with anticoagulant treatment (excluded: asymptomatic VTE)</p> <p>Intervention: antiplatelet drug (ASA), an oral anticoagulant drug (VKA, rivaroxaban, apixaban, dabigatran, or ximelagatran)</p> <p>Vergleich: placebo or observation</p> <p>Eingeschlossene Publikationen / Patienten: 12 (n=11999)</p> <p>Outcomes: Primär: recurrent VTE and major bleeding episodes Sekundär: fatal recurrent VTE and fatal bleeding episodes</p> <p>Ergebnis:</p>
--	--

Table 2| Summary of network meta-analysis of recurrent VTE and major bleeding episodes

Intervention	Risk of recurrent VTE (odds ratio (95% CrI))	No of events of recurrent VTE per 100 patients treated each year (absolute risk difference (95% CrI))	Risk of major bleeding (odds ratio (95% CrI))	No of major bleeding episode per 100 patients treated each year (absolute risk difference (95% CrI))
Standard adjusted dose VKA	0.07 (0.03 to 0.15)	8.8 fewer (8 fewer to 9.3 fewer)	5.24 (1.78 to 18.25)	1.3 more (0.2 more to 5 more)
ASA 100 mg daily*	0.65 (0.39 to 1.03)	3.1 fewer (5.5 fewer to 0.2 more)	1.29 (0.4 to 4.08)	0.1 more (0.2 fewer to 1 more)
Dabigatran 150 mg twice daily	0.09 (0.04 to 0.21)	8.6 fewer (7.3 fewer to 9.2 fewer)	2.79 (0.79 to 11.89)	0.6 more (0.1 fewer to 3.2 more)
Apixaban 5 mg twice daily	0.18 (0.08 to 0.38)	7.7 fewer (5.6 fewer to 8.7 fewer)	0.19 (0.01 to 1.78)	0.26 fewer (0.32 fewer to 0.2 more)
Apixaban 2.5 mg twice daily	0.17 (0.08 to 0.36)	7.8 fewer (5.8 fewer to 8.8 fewer)	0.46 (0.05 to 2.82)	0.2 fewer (0.3 fewer to 0.6 more)
Rivaroxaban 20 mg daily	0.17 (0.06 to 0.41)	7.8 fewer (5.3 fewer to 8.9 fewer)	20.79 (1.31 to 14 230)†	5.7 more (0.1 more to 62.1 more)
Low intensity VKA	0.28 (0.13 to 0.57)	6.6 fewer (3.8 fewer to 8.2 fewer)	4.77 (1.38 to 19.49)	1.2 more (0.11 more to 5.4 more)

Data are based on comparisons of each intervention with placebo or observation. CrI=credible interval.

*Estimates are derived from random effects, Bayesian network meta-analysis, which treats between study variance as an informative prior (log normal distribution). Estimates differ from those reported in frequentist direct meta-analysis in ASPIRE and web appendix 5 (both reported significant differences in favour of ASA) because between study variance is treated as a constant in frequentist analyses. Web appendix 6 reports detailed estimates for the ASA versus placebo comparison. †Only one study investigated rivaroxaban for major bleeding and contained a zero cell (0 of 590 people receiving placebo and four of 598 receiving rivaroxaban), which resulted in uncertain estimates of effect.

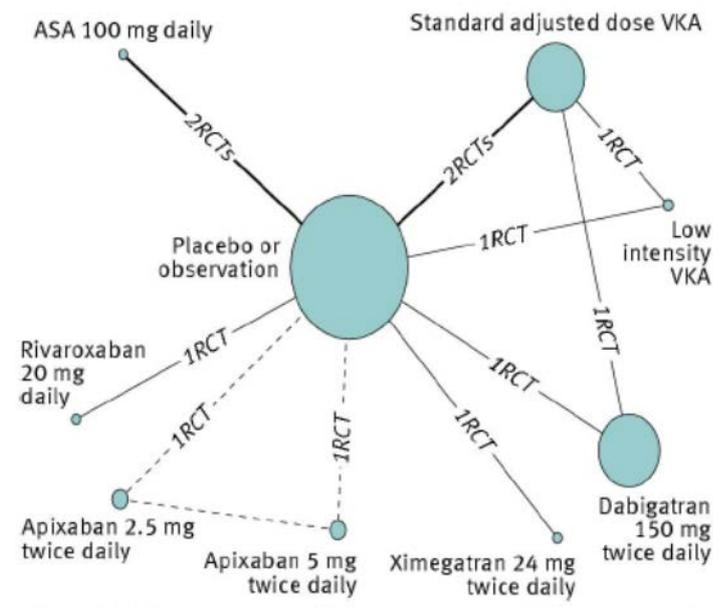


Fig 1 Evidence network for recurrence of venous thromboembolism. The width of lines for each connection in the evidence network are proportional to the number of randomised controlled trials (RCTs) comparing each pair of treatments. The size of each treatment node is proportional to the number of randomised participants (sample size). Dotted line=three arm RCT in the evidence network. The analysis includes ximelagatran to improve precision of effect estimates; however, the results are not reported because ximelagatran is not commercially available

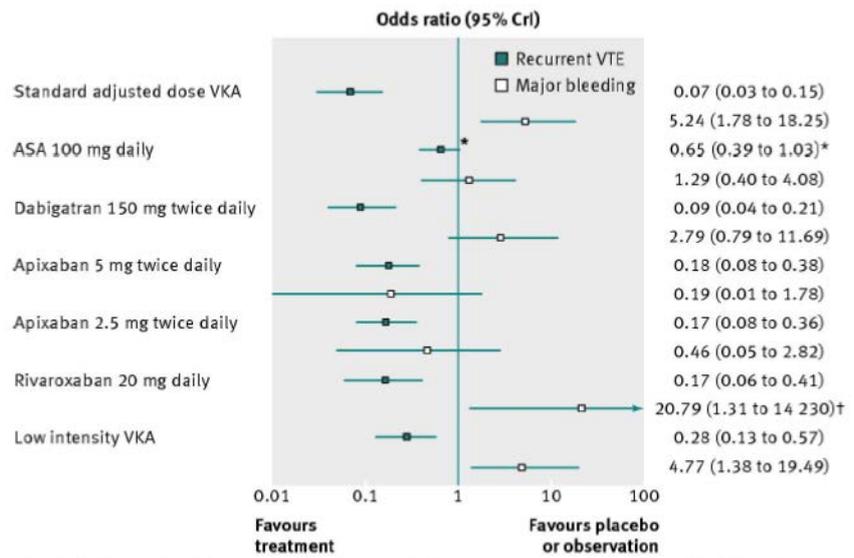


Fig 2 Odds ratio (95% credible interval) for recurrent VTE and major bleeding episodes in Bayesian network meta-analysis versus placebo or observation. CrI=credible interval. *Estimates are derived from random effects, Bayesian network meta-analysis, which treats between study variance as an informative prior (log normal distribution). Estimates differ from those reported in frequentist direct meta-analysis in ASPIRE and web appendix 5 (both reported significant differences in favour of ASA) because between study variance is treated as a constant in frequentist analyses. Web appendix 6 reports detailed estimates for the ASA versus placebo comparison. †Only one study investigated rivaroxaban for major bleeding and contained a zero cell (0 of 590 people receiving placebo and four of 598 receiving rivaroxaban), which resulted in uncertain estimates of effect

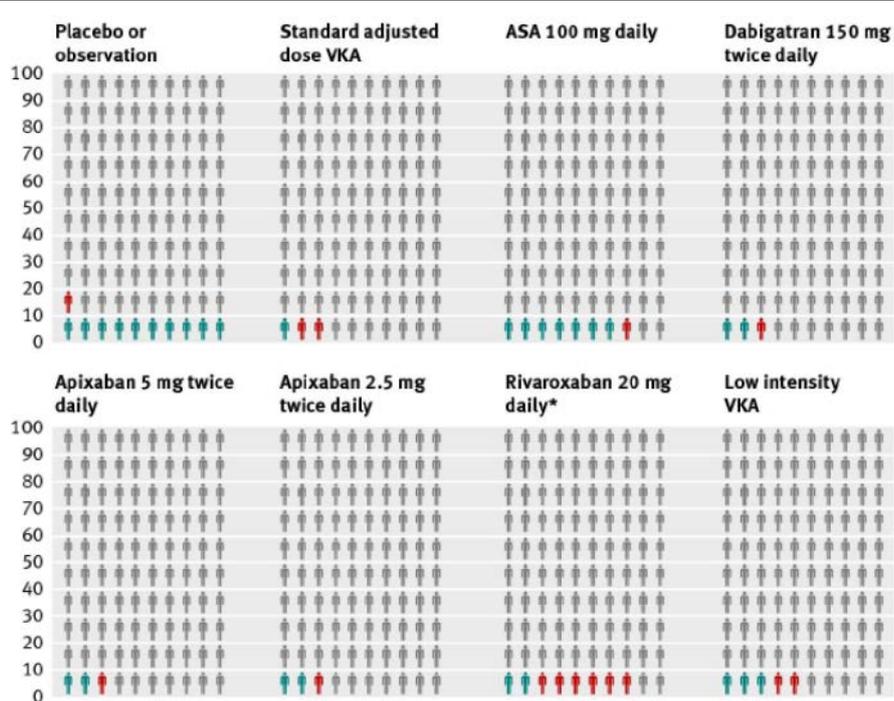


Fig 4 Icon array showing absolute risks of recurrent VTE (blue) and major bleeding episodes (red). *Only one study investigated rivaroxaban for major bleeding and contained a zero cell (0 of 590 people receiving placebo and four of 598 receiving rivaroxaban), which resulted in uncertain estimates of effect

Schlussfolgerungen der Autoren:

All treatments reduced the risk of recurrent venous thromboembolism. Compared with placebo or observation, vitamin K antagonists at a standard adjusted dose (target international normalised ratio 2.0-3.0) showed the highest risk difference (odds ratio 0.07; 95% credible interval 0.03 to 0.15) and acetylsalicylic acid showed the lowest risk difference (0.65; 0.39 to 1.03). Risk of major bleeding was higher with a standard adjusted dose of vitamin K antagonists (5.24; 1.78 to 18.25) than with placebo or observation. Fatal recurrent venous thromboembolism and fatal bleeding were rare. Detailed subgroup and individual patient level data were not available.

Hull RD, Townshend G (2013):

Long-term treatment of deep-vein thrombosis with low-molecular weight

Narratives Review

... to review updated evidence-based knowledge on long-term treatment of DVT with LMWH or VKA, in all patients and also separately in those with cancer. In addition to the traditional outcomes of recurrent VTE and bleeding, we will also consider post-thrombotic syndrome (PTS) and patient treatment satisfaction.

<p>heparin: An update of the evidence</p>	<p>comparing prospective, randomised treatment of DVT using long-term (≥ 3 months) treatment with LMWH versus VKA, in broad populations or limited to cancer patients, as follows: all trials identified in an earlier systematic review search (5) formed the basis of our selection (including trials that did not report outcomes relevant to PTS)</p> <p>Suchzeitraum bis 07/2012</p> <p>Population: patients with cancer and DVT</p> <p>Intervention: low-molecular-weight heparin (LMWH)</p> <p>Vergleich: vitamin K antagonists (VKAs)</p> <p>Outcomes: recurrent venous thromboembolism (VTE)</p> <p>Ergebnisse: Charakteristika der eingeschlossenen Studien:</p>
---	--

Table 1: Trials of LMWH versus VKA for the long-term treatment of VTE in a broad spectrum of patients (6–16).

Study	Intervention ^a	Comparator ^b	Duration of therapy (months)	Recurrent VTE (%)		Bleeding complications (%)	
				%	p-value	%	p-value
Pini et al. 1994 (6)	Enoxaparin 4000 U od (n=93) ^c	Warfarin (n=94)	3	LMWH 6.5 VKA 4.3	NS	LMWH 4.3 VKA 12.8	0.04
Das et al. 1996 (7)	Dalteparin 5000 U od (n=50)	Warfarin (n=55)	3	LMWH 10.0 VKA 3.6	NS	LMWH 0 VKA 9.1	0.06
Lopaciuk et al. 1999 (8)	Nadroparin 85 IU/kg bd for 10 days, then od (n=101)	Acenocoumarol (n=101)	≥3	LMWH 2.0 VKA 6.9	NS	LMWH 4.0 VKA 6.9	NS
González-Fajardo et al. 1999 (9)	Enoxaparin 4000 U bd for 7 days, then od (n=85)	Coumarin (n=80)	3	LMWH 9.5 VKA 23.7	<0.05	LMWH 1.1 VKA 10.0	<0.05
Veiga et al. 2000 (10) ^d	Enoxaparin 4000 U od (n=50)	Acenocoumarol (n=50)	3–6	LMWH 4.0 VKA 2.0	NS	LMWH 2.0 VKA 12.0	NS
López-Beret et al. 2001 (11)	Nadroparin 0.1 ml/10 kg bd (n=81) ^e	Acenocoumarol (n=77)	3–6	LMWH 2.5 VKA 9.1	NS	LMWH 0 ^f VKA 5.2 ^f	NS
Kakkar et al. 2003 (12)	Bemiparin 115 U/kg od for 10 days then 3500 U od (n=94; Group C)	Acute-phase UFH then VKA (n=98; Group A) or acute-phase bemiparin then VKA (n=105; Group B)	3	LMWH 2.9 VKA 3.6 (Group A) VKA 0.8 (Group B)	NS	LMWH 2.1 VKA 1.9 (Group B) VKA 2.0 (Group C)	NS
Daskalopoulos et al. 2005 (13)	Tinzaparin 175 IU/kg od (n=50)	Acenocoumarol (n=52)	6	LMWH 4.0 VKA 5.8	NS	LMWH 10.0 VKA 13.5	NS
Hull et al. 2007 (14)	Tinzaparin 175 IU/kg od (n=369)	Warfarin (n=368)	3	LMWH 8.9 ^g VKA 9.8 ^g	NS	LMWH 13.0 VKA 19.8	0.011
Hull et al. 2009 (15)	Tinzaparin 175 IU/kg od (n=240)	Warfarin (n=240)	3	LMWH 3.3 VKA 3.3	NS	LMWH 9.2 VKA 9.2	NS
Romera et al. 2009 (16)	Tinzaparin 175 IU/kg od (n=119)	Acenocoumarol (n=122)	6	LMWH 4.2 VKA 5.7	NS	LMWH 0.8 ^h VKA 2.5 ^h	NS

All trials enrolled patients with DVT. Some trials included patients with pulmonary embolism in addition to DVT. Values show incidence at end of treatment period unless stated otherwise. Values were taken from or calculated from data in the published reports (based on ITT populations). Definitions of bleeding complications differed between studies but values shown here include major and minor bleeds unless stated otherwise. ^a LMWH doses during the long-phase were as follows: <50% of therapeutic dose: Pini et al. (6), Das et al. (7), González-Fajardo et al. (9), Veiga et al. (10), Kakkar et al. (12); >50% of therapeutic dose: Lopaciuk et al. (8), López-Beret et al. (11); Therapeutic dose: Daskalopoulos et al. (13), Hull et al. 2007 (14), Hull et al. 2009 (15), Romera et al. (16). ^b In each case, UFH or LMWH was used for initial therapy in the comparator arm, with oral anticoagulation starting on day 1 or later. ^c Initial therapy was UFH for 10 days. ^d Patients were aged >75 years. ^e Dosage reported as 10.25 anti-Xa IU/mL in syringe, given at 0.1 mL/10 kg bd and 0.1 mL/10 kg od if continued after 3 months. ^f Major bleeds only; minor bleeding occurred in 4.9% of the LMWH group and 0% of the VKA group. ^g Values at 12-month follow-up. ^h At 3 months, rates were 4.9% (LMWH) and 5.7% (VKA) (NS). ⁱ Major bleeds only. bd, twice daily; DVT, deep-vein thrombosis; ITT, intention to treat; LMWH, low-molecular-weight heparin; NS, non-significant; od, once daily; UFH, unfractionated heparin; VKA, vitamin K antagonist; VTE, venous thromboembolism.

Schlussfolgerungen der Autoren:

In the 11 trials in broad patient populations, LMWHs were as effective as VKAs in preventing recurrent venous thromboembolism (VTE), and there were no consistent differences in the incidence of bleeding complications during long-term treatment. In patients with cancer, VTE recurrence was significantly reduced with LMWH versus VKA in two studies, while major bleeding complications did not differ between groups in any of the four trials.

Hinweise der FBMed:

- Studienselektion nicht nachvollziehbar
- Studienauswahl allein in PubMed
- keine Bewertung der Publikationsqualität/ methodischer Studienqualität

McManus RJ et al. (2011): Thromboembolism.

Systematisches Review von systematischen Reviews mit RCTs und von RCTs

Fragestellung:

1. What are the effects of treatments for proximal DVT?
2. What are the effects of treatments for pulmonary embolism?

Interventionen:

Siehe unten

Vergleiche:

nicht vorab spezifiziert (siehe unten)

Suchzeitraum: 1966 bis 2010

Outcomes

Mortality, rates of symptomatic recurrence, post-thrombotic syndrome, symptomatic pulmonary embolism, and adverse effects. Proxy outcomes include radiological evidence of clot extension or pulmonary embolism. For oral anticoagulation management: time spent in the target international normalised range.

Evidenzkennzeichnung:

- *High-quality evidence* Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
- *Low-quality evidence* Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
- *Moderate-quality evidence* Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
- *Very low-quality evidence* Any estimate of effect is very uncertain.

Ergebnisse:**1. Deep venous thrombosis (DVT)****Compression stockings**

- Rates of symptomatic recurrence *Compared with placebo or no treatment* Compression stockings are no more effective at reducing symptomatic recurrence of venous thromboembolism at 36 to 76 months (high-quality evidence).
Post-thrombotic syndrome
- *Compared with placebo or no treatment* Compression stockings are more effective at reducing post-thrombotic syndrome at 3 to 76 months (high-quality evidence).
- *Different durations of stockings compared with each other* Prolonged treatment for around 4 years with compression stockings may reduce symptoms of

	<p>post-thrombotic syndrome at 3 months and 1 year compared with no further treatment (low-quality evidence).</p> <ul style="list-style-type: none"> • We found no clinically important results from RCTs about the effects of different types of compression stockings. <p>Low molecular weight heparin (LMWH)</p> <p>Mortality</p> <p><i>Compared with unfractionated heparin</i> Low molecular weight heparin (LMWH) is more effective at reducing mortality at 3 to 6 months (high-quality evidence).</p> <p>Rate of symptomatic recurrence</p> <p><i>Compared with unfractionated heparin</i> LMWH is more effective at reducing both recurrence of pulmonary embolus and DVT (moderate-quality evidence).</p> <p>Adverse effects</p> <p>LMWH is associated with reduced risk of major haemorrhage compared with unfractionated heparin.</p> <p>Long-term oral anticoagulation</p> <p>Mortality</p> <p>Compared with low molecular weight heparin (LMWH) Long-term oral anticoagulation is as effective as long-term LMWH at reducing mortality at 3 months (moderate-quality evidence).</p> <p>Rate of symptomatic recurrence</p> <p>Oral anticoagulation plus heparin compared with acenocoumarol alone Acenocoumarol plus intravenous unfractionated heparin may be no more effective at reducing recurrence of thromboembolism (low-quality evidence).</p> <p>Compared with LMWH Long-term oral anticoagulation is as effective at reducing recurrence of thromboembolism at 3 to 12 months (low-quality evidence).</p> <p>We found no clinically important results from RCTs about the effects of oral anticoagulation compared with placebo in people with thromboembolism.</p> <p>Long-term oral anticoagulation</p> <p>Mortality</p> <p><i>Compared with short-term anticoagulation</i> Long-term oral anticoagulation may be no more effective at reducing mortality (low-quality evidence).</p> <p>Rate of symptomatic recurrence</p>
--	--

	<p><i>Compared with short-term anticoagulation</i> Long-term oral anticoagulation may be more effective during treatment</p> <p>but may be no more effective at preventing recurrent venous thromboembolism after treatment (low-quality evidence).</p> <p>Adverse effects</p> <p>Although the risk of recurrence drops over time, the risk of bleeding remains stable while anticoagulant treatment continues.</p> <p>Long-term low molecular weight heparin (LMWH)</p> <p>Mortality</p> <p><i>Compared with long-term oral anticoagulation</i> Long-term low molecular weight heparin (LMWH) is as effective at reducing mortality at 3 months (high-quality evidence).</p> <p>Rate of symptomatic recurrence</p> <p><i>Compared with long-term oral anticoagulation</i> Long-term LMWH is as effective at reducing recurrence of thromboembolism at 3 to 12 months (low-quality evidence).</p> <p>Adverse effects: major haemorrhage</p> <p>Long-term LMWH and long-term unfractionated heparin may be equally likely to cause major haemorrhage (very low-quality evidence).</p> <p>Mortality</p> <p><i>Compared with unfractionated heparin</i> Low molecular weight heparin (LMWH) is as effective at reducing mortality at 3 months (moderate-quality evidence).</p> <p>Rate of symptomatic recurrence</p> <p><i>Compared with unfractionated heparin</i> LMWH is as effective at reducing venous thromboembolism at 3 months (moderate-quality evidence).</p> <p>Vena cava filter</p> <p>Mortality</p> <p><i>Compared with no filters</i> Vena cava filters are no more effective at reducing mortality at 8 years (moderate-quality evidence).</p> <p>Pulmonary embolism</p> <p><i>Compared with no filters</i> Vena cava filters are more effective at preventing pulmonary embolism at 12 days, and at 8 years (low-quality evidence).</p>
--	---

Rate of symptomatic recurrence

Compared with no filters Vena cava filters increase the risk of recurrent DVT at 8 years (moderate-quality evidence).

2. Pulmonary embolism

Heparin plus warfarin

Mortality

Compared with no anticoagulation Heparin plus warfarin is more effective at reducing mortality at 1 year (moderate quality evidence).

Adverse effects

Anticoagulants are associated with increased risk of haemorrhage.

We found no direct information from RCTs about anticoagulation compared with no active treatment or about different anticoagulants compared with each other, in people with pulmonary embolism. As with DVT, clinical consensus based on observational studies is that treatment of pulmonary embolism with anticoagulation is effective.

Prolonged anticoagulation (6–9 months)

Rate of symptomatic recurrence

Compared with shorter duration of anticoagulation Prolonged anticoagulation (6–9 months) may be no more effective at reducing recurrence of venous thromboembolism compared with shorter anticoagulation (3 months) in pulmonary embolism (moderate-quality evidence).

Adverse effects

Longer duration of anticoagulation has been associated with increased risk of haemorrhage.

Low molecular weight heparin (LMWH) vs. unfractionated heparin

Mortality

Compared with unfractionated heparin Low molecular weight heparin (LMWH) is as effective at reducing mortality at 3 months (moderate-quality evidence).

Rate of symptomatic recurrence

Compared with unfractionated heparin LMWH is as effective at reducing venous thromboembolism at 3 months (moderate-quality evidence).

Thrombolysis vs. Heparin

Mortality

Compared with heparin Thrombolysis is as effective at reducing mortality (high-quality evidence).

Rate of symptomatic recurrence

Compared with heparin Thrombolysis is as effective at reducing recurrence of thromboembolism (high-quality evidence).

high-intensity oral anticoagulation

We found no clinically important results from RCTs about the effects of high-intensity oral anticoagulation in people with pulmonary embolism.

Schlussfolgerung der Autoren:

- Oral anticoagulants are considered effective in people with proximal DVT compared with no treatment, although we found few trials.

In people with proximal DVT or pulmonary embolism, long-term anticoagulation reduces the risk of recurrence, but high-intensity treatment has shown no benefit. Both approaches increase the risk of major bleeding.

Low molecular weight heparin (LMWH) is more effective than unfractionated heparin, and may be as effective as oral anticoagulants, although all are associated with some adverse effects.

We don't know how effective tapering off of oral anticoagulant agents is compared with stopping abruptly.

We don't know whether once-daily LMWH is as effective as twice-daily administration at preventing recurrence.

Home treatment may be more effective than hospital-based treatment at preventing recurrence, and equally effective

in reducing mortality.

Vena cava filters reduce the short-term rate of pulmonary embolism, but they may increase the long-term risk of recurrent DVT.

Elastic compression stockings reduce the incidence of post-thrombotic syndrome after a DVT compared with placebo or no treatment.

- In people with isolated calf DVT, anticoagulation with warfarin may reduce the risk of proximal extension, although prolonged treatment seems no more beneficial than short-term treatment.

	<ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulation may reduce mortality compared with no anticoagulation in people with a pulmonary embolus, but it increases the risk of bleeding. We found few studies that evaluated treatments for pulmonary embolism. LMWH may be as effective and safe as unfractionated heparin. Thrombolysis seems as effective as heparin in treating people with major pulmonary embolism, but it is also associated with adverse effects. The use of computerised decision support may increase the time spent adequately anticoagulated, and reduce thromboembolic events or major haemorrhage, compared with manual dosage calculation.
<p>Sardar P et al. (2013):</p> <p>Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants for Extended Treatment of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials.</p>	<p>A meta-analysis was performed to evaluate the efficacy and safety of new oral anticoagulants (NOACs) for extended treatment of VTE</p> <p>Einschluss: nur RCTs</p> <p>Suchzeitraum: 2001 – 02/ 2013</p> <p>Population: venous thromboembolism (VTE); excluded trials of primary prevention in medically-ill patients</p> <p>Intervention: NOACs (apixaban, rivaroxaban and dabigatran); long term treatment</p> <p>Kontrolle: any comparators (placebo or warfarin)</p> <p>Outcomes: on recurrent venous thromboembolism/ death, and any of recurrent venous thromboembolism, death, major bleeding, major or clinically relevant bleeding, incidence of acute coronary syndrome(s), duration of follow-up of atleast 6 months</p> <p>Relevante Studien/ Patientenzahl: 4 (n= 4877)</p> <p>Ergebnisse:</p>

Table 1 Characteristics of Randomized Clinical Trials

Trial (Reference)	Trial Design	Intervention	Control	Mean age (years) NOAC/Comparator	Men (%) NOAC/Comparator	Unprovoked VTE (%) NOAC/Comparator	Patient with cancer (%); NOAC/Comparator	Follow up
AMPLIFY-EXT 2013 (9)	Double-blind randomized trials	Apixaban 2.5 mg twice daily (n = 840)	Placebo (n = 829)	56.6 ± 15.3/ 57.1 ± 15.2	58.0/56.5	93.2/91.1	1.8/2.2	12 months
	Double-blind randomized trials	Apixaban 5 mg twice daily (n = 813)		56.4 ± 15.6	57.7	90.7	1.1	
EINSTEIN-Ext 2010 (10)	Double-blind randomized event-driven superiority trials	Rivaroxaban 20 mg daily (n = 602)	Placebo (n = 594)	58.2 ± 15.6/ 58.4 ± 16	58.8/57.1	73.1/74.2	4.7/4.4	6 or 12 months
RE-MEDY (2013) (11)	Double-blind randomized trials	Dabigatran 150 mg twice daily (n = 1430)	Warfarin (n = 1426)	55.4 ± 15.0/ 53.9 ± 15.3	60.9/61.1	77.5/77.5 #	4.2/4.1	6 to 36 months
RE-SONATE (2013) (11)	Double-blind randomized trials	Dabigatran 150 mg twice daily (n = 681)	Placebo (n = 662)	56.1 ± 15.5/ 55.5 ± 15.1	55.9/55.0	87.2/89.7 #	##	Up to 12 months

Causes of thrombophilia unknown

Active cancer was an exclusion criterion

AMPLIFY-EXT = Apixaban after the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis with First-Line Therapy-Extended Treatment; NOAC = New oral anticoagulants; VTE = venous thromboembolism

Bewertung der Autoren: durchschnittlich gute Studienqualität

Table 3 Efficacy and safety of individual NOAC versus comparator (placebo/warfarin)

	Odds ratio (Confidence interval)		Odds ratio [Confidence interval]
Recurrent VTE or VTE-related death		Major bleeding	
Apixaban versus placebo	0.18 [0.11, 0.28]	Apixaban versus placebo	0.38 [0.08, 1.68]
Rivaroxaban versus placebo	0.18 [0.08, 0.38]	Rivaroxaban versus placebo	8.94 [0.48, 166.41]
Dabigatran versus placebo	0.13 [0.06, 0.30]	Dabigatran versus placebo	4.83 [0.23, 100.83]
Dabigatran versus comparator	0.34 [0.02, 7.39]	Dabigatran versus comparator	0.95 [0.13, 6.84]
All-cause mortality		Major or clinically relevant bleeding	
Apixaban versus placebo	0.39 [0.18, 0.86]	Apixaban versus placebo	1.43 [0.87, 2.34]
Rivaroxaban versus placebo	0.49 [0.04, 5.45]	Rivaroxaban versus placebo	5.34 [2.35, 12.09]
Dabigatran versus placebo	0.19 [0.01, 4.05]	Dabigatran versus placebo	3.00 [1.54, 5.81]
Dabigatran versus comparator	0.83 [0.44, 1.58]	Dabigatran versus comparator	1.22 [0.22, 6.76]
Mortality related to VTE		Adverse events	
Apixaban versus placebo	0.36 [0.11, 1.13]	Apixaban versus placebo	0.81 [0.67, 0.97]
Rivaroxaban versus placebo	0.99 [0.06, 15.81]	Rivaroxaban versus placebo	Not reported
Dabigatran versus placebo	Not estimable	Dabigatran versus placebo	1.06 [0.85, 1.31]
Dabigatran versus comparator	1.00 [0.06, 15.96]	Dabigatran versus comparator	1.06 [0.93, 1.20]
Acute coronary syndrome		Adverse event leading to discontinuation of study drug	
Apixaban versus placebo	Not estimable	Apixaban versus placebo	0.43 [0.34, 0.56]
Rivaroxaban versus placebo	3.97 [0.44, 35.59]	Rivaroxaban versus placebo	Not reported
Dabigatran versus placebo	0.96 [0.06, 15.43]	Dabigatran versus placebo	0.56 [0.39, 0.81]
Dabigatran versus comparator	3.37 [1.07, 10.58]	Dabigatran versus comparator	0.82 [0.40, 1.67]
ALT > 3x ULN + bilirubin > 2x ULN			
Apixaban versus placebo	0.17 [0.02, 1.60]		
Rivaroxaban versus placebo	Not estimable		
Dabigatran versus placebo	Not estimable		
Dabigatran versus comparator	2.00 [0.18, 22.03]		

ALT Alanine aminotransferase; NOAC new oral anticoagulant; ULN upper limit of normal; VTE venous thromboembolism

Schlussfolgerungen der Autoren:

NOACs are effective for the extended treatment of venous thromboembolism and may reduce the risk of all-cause mortality. Dabigatran and rivaroxaban may cause more major or clinically relevant bleeding. [...]

No trials have yet evaluated newer agents in comparison to aspirin. In practice, choice of preferred agents for extended

	<p>treatment of venous thromboembolism should be individualized depending on risks of recurrence and bleeding. NOACs should be considered in patients with high risk of recurrence after unprovoked venous thromboembolism. Risk of bleeding with newer agents should also be kept in mind while prescribing these drugs, as there is no reliable reversal agent available. Apixaban might be a better choice among newer agents for patients with high risk of bleeding for extended treatment of venous thromboembolism. In view of recent disappointing results seen with extended thromboprophylaxis in 'medically-ill' patients, our results indicate that in many patients, the NOACs may provide effective secondary prevention / therapy of thromboprophylaxis.</p>
<p>van der Hulle T et al. (2013): Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants compared with vitamin K-antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism- a systematic review and meta-analysis.</p>	<p>meta-analysis to determine the efficacy and safety profile of NOACs compared with VKA in patients with acute VTE Einschluss von Phase-III-Studien (RCTs)</p> <p>Suchzeitraum: bis Oktober 2013</p> <p>Population: Acute venous thromboembolism (VTE); (population with either objectively diagnosed acute DVT, PE or both)</p> <p>Intervention: New direct oral anticoagulants (NOACs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • orally administered direct factor IIa inhibitor (including but not limited to dabigatran) • a direct factor Xa inhibitor (including but not limited to edoxaban, rivaroxaban and apixaban) <p>Vergleich: VKA</p> <p>Outcomes: recurrent VTE, fatal pulmonary embolism (PE), overall mortality, major bleeding, and other bleeding complications [reporting outcomes after at least three months follow-up including the diagnosis of acute recurrent VTE based on predefined objective criteria in accordance with current international standards and the rate of both major and clinically relevant non-major bleeding events; adjudication of outcomes by an independent adjudication committee]</p>

Studienanzahl / Patientenanzahl: 5 (24 455)

Ergebnisse:

Studiencharakteristika:

Study Year Drug Class	Treatment duration in months	Patients n	Men n (%)	Mean age in years (range)	PE or PE and DVT n (%)	Isolated DVT n (%)	Unprovoked n (%)	Cancer n (%)	Previous VTE n (%)	TTR in VKA group %
Re-Cover 2009 Dabigatran DTI	6	2539	1484 (58)	55 (18-97)	786 (31)	1749 (69)	Not provided	121 (5)	649 (26)	60
Einstein-DVT 2010 Rivaroxaban FXa inhibitor	3/6/12*	3449	1960 (57)	56 (Not provided)	23 (1)	3405 (99)	2138 (62)	207 (6)	666 (19)	58
Einstein-PE 2012 Rivaroxaban FXa inhibitor	3/6/12*	4832	2556 (53)	58 (Not provided)	4832 (100)	0 (0)	3117 (65)	223 (5)	944 (20)	63
Amplify 2013 Apixaban FXa inhibitor	6	5395	3167 (59)	57 (not provided)	1836 (34)	3532 (65)	4845 (90)	143 (3)	872 (16)	61
Hokusai 2013 Edoxaban FXa inhibitor	3/6/12*	8240	4716 (57)	56 (Not provided)	3319 (40)	4921 (60)	5410 (66)	771 (9)	1520 (18)	64

Outcomes

Outcome	NOACs n % Range	VKA n % Range	Pooled absolute risk difference % (95% CI)	NNT with NOACs prevent 1 event (95% CI)
Recurrent VTE	241/12,151 2.0 1.6-2.4	273/12,153 2.2 1.8-3.0	-0.24 (-0.60 to 0.11)	417 (167 to -909)
Fatal PE	9/12,151 0.07 0.04-0.10	9/12,153 0.07 0.00-0.24	0.01 (-0.06 to 0.08)	10,000 (1667 to -1250)
Overall mortality	290/12,197 2.4 1.5-3.2	298/12,193 2.4 1.7-3.1	-0.10 (-0.47 to 0.28)	1,000 (213 to -357)
Major bleeding	131/12,197 1.1 0.6-1.6	211/12,193 1.7 1.2-2.2	-0.67 (-1.13 to -0.21)	149 (88 to 476)
Non-fatal bleeding at a critical site	28/12,179 0.23 0.08-0.32	77/12,193 0.63 0.18-1.08	-0.38 (-0.65 to -0.10)	263 (153 to 1000)
Clinically relevant non-major bleeding	806/12,179 6.6 3.9-9.5	1024/12,193 8.4 6.9-9.8	-1.77 (-3.40 to -0.15)	56 (29 to 667)
Non-fatal intracranial bleeding	11/12,179 0.09 0.00-0.12	31/12,193 0.25 0.00-0.42	-0.14 (-0.31 to 0.03)	714 (323 to -3,333)
Major gastrointestinal bleeding	28/8,079 0.35 0.17-0.71	43/8,071 0.53 0.23-0.67	-0.16 (-0.42 to 0.11)	625 (238 to 909)
Fatal bleeding	7/12,179 0.06 0.04-0.08	21/12,193 0.17 0.07-0.29	-0.09 (-0.17 to 0.00)	1,111 (588 to 0)

Note: NOACs: new direct oral anticoagulants; VKA: vitamin K-antagonists; NNT: number needed to treat; CI: confidence interval; VTE: venous thromboembolism; PE: pulmonary embolism.

- During anticoagulant treatment, recurrent VTE occurred in 241 of the 12,151 patients (2.0%) treated with NOACs and in 273 of the 12,153 patients (2.2%) treated with VKA. In accordance with the results of the individual studies, the combined relative risk for recurrent VTE did not demonstrate a significant difference between both drugs classes: 0.88 (95% CI 0.74-1.05).
- All combined relative risks were significantly lower for the patients treated with NOACs, except that for major gastrointestinal bleeding.

Schlussfolgerung der Autoren:

For all the evaluated efficacy outcomes, the pooled relative risks were comparable between patients treated with NOACs and patients treated with VKA. In contrast, statistically significant lower risks were observed for all evaluated bleeding complications during treatment with NOACs compared with VKA, except for the risk for major gastrointestinal bleeding. This is likely caused by a lack of power, since the Hokusai trial did not report major gastrointestinal bleeding separately and therefore could not be included in this specific analysis. We asked for this information by the manufacturer in vain. All the evaluated efficacy outcomes, the pooled relative risks were comparable between patients treated with NOACs and patients treated with VKA. In contrast, statistically significant lower risks were observed for all evaluated bleeding

	<p>complications during treatment with NOACs compared with VKA, except for the risk for major gastrointestinal bleeding. This is likely caused by a lack of power, since the Hokusai trial did not report major gastrointestinal bleeding separately and therefore could not be included in this specific analysis. We asked for this information by the manufacturer in vain.</p>
--	--

Leitlinien

<p>UMHS (2009): Venous Thromboembolism (VTE).</p>	<p>University of Michigan Health System</p> <p>Initiate treatment immediately. Patients without contraindications to heparin should begin full-dose heparinization at once [IA*]. If PE is clinically likely, initiation should not await testing; if only DVT is suspected and testing will be prompt, initiation may await testing. Therapeutic levels of anticoagulation should be achieved as quickly as possible. Warfarin should be initiated on day 1 of treatment, after heparin loading is complete.</p> <p>Treatment:</p> <p>Heparin</p> <p><u>Low molecular weight heparin (LMWH) preferred.</u></p> <p>LMWH is preferred over unfractionated heparin (UFH) for both safety and cost reasons [IA].</p> <p><u>Outpatient use of LMWH for DVT.</u></p> <p>LMWH is appropriate for most patients with DVT to use at home. [IIA] Some require initial brief hospital admission and stabilization; clinically stable (afebrile, normotensive, without tachycardia or tachypnea) patients who are not at elevated risk due to comorbidities can manage DVT entirely in the outpatient setting using LMWH.</p> <p>Unfractionated heparin.</p> <p>If UFH is used, it should be initiated and dosed in a structured manner (see Appendix A; dargestellt als Abb. 2) to achieve therapeutic levels quickly, without excessive adjustment of dosing [IIA].</p> <p><u>Minimum time period.</u></p> <p>Heparin (LMWH or UFH) must be continued until INR is > 2.0, but always for at least five days to minimize the risk of extension of thrombosis or occurrence or recurrence of embolism [IB].</p> <p><u>If heparin contraindicated.</u></p> <p>Patients who are not candidates for heparin anticoagulation due to risk of major bleeding or to drug sensitivity (heparin-induced thrombocytopenia, or HIT) may be candidates for one of the new non-heparin anticoagulant agents (e.g., lepirudin, argatroban). [IIB]</p> <p>Those who cannot use any anticoagulant should have an inferior vena cava filter placed to prevent pulmonary embolization [IIB].</p> <p>Warfarin.</p> <p>Patients should begin warfarin on day 1 of heparin therapy after heparin loading is complete, and INRs must be > 2.0 before discontinuation of heparin [IA,B]. Start warfarin at the anticipated therapeutic dose [IC]; loading doses are no longer considered appropriate. [IIC]</p> <p><u>If warfarin contraindicated.</u></p>
--	--

	<p>Patients who can receive heparin but cannot take warfarin (e.g., during pregnancy) may be anticoagulated with full-dose subcutaneous heparin [IA], preferably LMWH.</p> <p>Strength of recommendation:</p> <p>I= generally should be performed; II = may be reasonable to perform; III = generally should not be performed.</p> <p>Levels of evidence for the most significant recommendations</p> <p>A = randomized controlled trials; B=controlled trials, no randomization; C=observational trials; D=opinion of expert panel.</p>
<p>Farge et al. (2013): International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer.</p>	<p>Initial treatment of established VTE</p> <p>Recommendations.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. LMWH is recommended for the initial treatment of established VTE in cancer patients [Grade IB]. Values and preferences: LMWHs are easier to use than UFH. 2. Fondaparinux and UFH can be also used for the initial treatment of established VTE in cancer patients [Grade 2D]. Values and preferences: fondaparinux is easier to use than UFH. 3. Thrombolysis in cancer patients with established VTE may only be considered on a case-by-case basis, with specific attention paid to contraindications, especially bleeding risk (brain metastasis) [Best clinical practice, based on evidence of very low quality and the high bleeding risk of thrombolytic therapy]. Values and preferences: an expert opinion is recommended before using thrombolytics. 4. In the initial treatment of VTE, vena cava filters may be considered in the case of contraindication for anticoagulation or in the case of PE recurrence under optimal anticoagulation. Periodic reassessment of contraindications for anticoagulation is recommended and anticoagulation should be resumed when safe. Vena cava filters are not recommended for primary VTE prophylaxis in cancer patients. [Best clinical practice, based on evidence of very low quality and an unknown balance between desirable and undesirable effects]. <p>Early maintenance and long-term treatment of established VTE</p> <p>Recommendations.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. LMWHs are preferred over VKA for the early maintenance treatment (10 days to 3 months) and long-term treatment (beyond 3 months) of VTE in cancer patients [Grade 1A]. Values and preferences: daily subcutaneous injection may represent a burden for patients. 2. Idraparinix is not recommended for the early maintenance treatment (10 days to 3 months) and the long-term treatment (beyond 3 months) of VTE in cancer patients; idraparinix is currently not available on the market [Grade 2C]. Values and preferences: idraparinix once weekly is easier to use than UFH or LMWH. 3. LMWH should be used for a minimum of 3 months to treat established VTE in cancer patients; however, patients were treated for 6 months in

the largest study in this setting [Grade 1A]. Values and preferences: daily subcutaneous injection may represent a burden for patients.

4. After 3—6 months, termination or continuation of anticoagulation (LMWH or VKA) should be based on individual evaluation of the benefit-risk ratio, tolerability, patients' preference and cancer activity [Best clinical practice, in the absence of data].

Treatment of VTE recurrence in cancer patients under anticoagulation Recommendation.

In the event of VTE recurrence, three options can be considered:

- (i) switch from VKA to LMWH in patients treated with VKA;
- (ii) increase in LMWH dose in patients treated with LMWH, and
- (iii) vena cava filter insertion

[Best clinical practice, based on evidence of very low quality and an unknown balance between desirable and undesirable effects].

Values and preferences: individual decision.

New oral anticoagulant agents (NOAC)

The experts of the working group acknowledge the potential benefit of new oral anticoagulant agents for the treatment of VTE in cancer patients. However, the group considered it was premature to issue recommendations or guidance on the use of these new agents in this setting in view of the absence of specific data, and considering that none of these products had yet been approved for use for VTE treatment at the time this document was prepared and none of the experts had enough clinical experience with their use to give any meaningful 'best practice advice'.

High (A)

Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect

Moderate (B)

Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate

Low (C)

Further research is very unlikely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate

Very low (D)

Any estimate of effect is very uncertain

Strong (Grade I)

The panel is confident that the desirable effects of adherence to a recommendation outweigh the undesirable effects Weak

Grade 2

	<p>The panel concludes that the desirable effects of adherence to a recommendation probably outweigh the undesirable effects, but is not confident.</p> <p>Best clinical practice</p> <p>In the absence of any clear scientific evidence and because of undetermined balance between desirable and undesirable effects, judgment was based on the professional experience and consensus of the international experts within the working group.</p>
<p>Fesmire et al. (2011): Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Patients Presenting to the Emergency Department With Suspected Pulmonary Embolism.</p>	<p>What are the indications for thrombolytic therapy in patients with PE?</p> <p>Patient Management Recommendations</p> <p><u>Level A recommendations.</u> None specified.</p> <p><u>Level B recommendations.</u> Administer thrombolytic therapy in hemodynamically unstable patients with confirmed PE for whom the benefits of treatment outweigh the risks of life-threatening bleeding complications. (In centers with the capability for surgical or mechanical thrombectomy, procedural intervention may be used as an alternative therapy.)</p> <p><u>Level C recommendations.</u></p> <p>(1) Consider thrombolytic therapy in hemodynamically unstable patients with a high clinical suspicion for PE for whom the diagnosis of PE cannot be confirmed in a timely manner.</p> <p>(2) At this time, there is insufficient evidence to make any recommendations regarding use of thrombolytics in any subgroup of hemodynamically stable patients. Thrombolytics have been demonstrated to result in faster improvements in right ventricular function and pulmonary perfusion, but these benefits have not translated to improvements in mortality.</p> <p><u>Level A recommendations.</u> Generally accepted principles for patient management that reflect a high degree of clinical certainty (i.e., based on strength of evidence Class 1 or overwhelming evidence from strength of evidence Class II studies that directly address all of the issues).</p> <p><u>Level B recommendations.</u> Recommendations for patient management that may identify a particular strategy or range of management strategies that reflect moderate clinical certainty (ie, based on strength of evidence Class II studies that directly address the issue, decision analysis that directly addresses the issue, or strong consensus of strength of evidence Class III studies).</p> <p><u>Level C recommendations.</u> Other strategies for patient management that are based on Class III studies, or in the absence of any adequate published literature, based on panel consensus.</p>
<p>ICSI (2013): Venous Thromboembolism Diagnosis and Treatment.</p>	<p>Institute for Clinical Systems Improvement (USA)</p> <p>Recommendations:</p> <p><i>Initiate Anticoagulation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Clinicians should initially treat pulmonary embolism (PE) with unfractionated heparin (UFH), low-molecular-weight heparin (LMWH) or fondaparinux (Bates, 2012 [Guideline]; Kearon, 2012 [Guideline]).

- Clinicians should initially treat most patients diagnosed with deep vein thrombosis (DVT) with LMWH or fondaparinux (Bates, 2012 [Guideline]; Kearon, 2012 [Guideline]).

- Clinicians may consider rivaroxaban for the initial treatment of both PE and DVT without additional anticoagulation (Büller, 2012 [Moderate Quality Evidence]; Bauersachs, 2010 [Low Quality Evidence]).

UFH, LMWH or fondaparinux are preferred for the initial treatment of patients with PE or DVT. LMWH and fondaparinux are as safe and as effective as continuous UFH. Suitable patients can be safely treated with LMWH and fondaparinux in the outpatient setting.

Rivaroxaban has also recently received FDA approval for the initial treatment of both PE and DVT; however, its role in clinical practice has yet to be determined. It is an oral agent which facilitates management without hospitalization in selected patients.

Heparin/fondaparinux should be continued for at least five days after the initiation of warfarin therapy and until International Normalized Ratio (INR) is > 2.0 for two consecutive days.

Anm FBMed zur Evidenz bzgl. Fondaparinux:

Kearon 2012: *Fondaparinux Compared With LMWH for the Initial Treatment of DVT*: The Matisse-DVT trial compared fondaparinux with LMWH for short-term

treatment of DVT. This study suggests that fondaparinux is associated with a similar frequency of mortality, recurrent VTE, and major bleeding as LMWH. However, the quality of the evidence from this study was moderate because of

imprecision. Evidence that fondaparinux is effective for the treatment of PE supports the equivalence of fondaparinux to LMWH for the treatment of acute VTE.

Maintenance Anticoagulation

Recommendations:

- A goal INR of 2.5 (range 2.0-3.0) is recommended for patients with venous thromboembolism. (Holbrook, 2012 [Guideline]).
- Clinicians should generally use warfarin for continued anticoagulation.
- Clinicians should use low-molecular-weight heparin (LMWH) for patients with VTE in the setting of cancer.
- Clinicians may consider using rivaroxaban for continued anticoagulation.
- Start heparin/fondaparinux and warfarin at the same time. Heparin (UFH or LMWH) and/or fondaparinux should be given for a minimum of five days and continued until INR > = 2.0 for two consecutive days. (Ansell, 1993 [Low Quality Evidence]).

Warfarin

	<p>Warfarin is recommended over LMWH for long-term therapy (Douketis, 2012 [Guideline]). In patients with VTE and cancer who are not treated with LMWH, warfarin is suggested over dabigatran or rivaroxaban for long-term therapy (Douketis, 2012 [Guideline]).</p> <p>Low-Molecular-Weight Heparin</p> <p>For patients with VTE who are not treated with warfarin, LMWH is recommended over dabigatran or rivaroxaban for long-term therapy (Douketis, 2012 [Guideline]). LMWH is also recommended over warfarin for long term treatment of patients with VTE in the setting of cancer (Douketis, 2012 [Guideline]).</p> <p>Rivaroxaban</p> <p>Rivaroxaban has recently been approved by the FDA for treatment of VTE and PE based on recent trials. (Büller, 2012 [Moderate Quality Evidence]; Bauersachs, 2010 [Low Quality Evidence]).</p> <p>Other Agents</p> <p>Dabigatran is a direct thrombin inhibitor that has been shown to be non-inferior to warfarin for the management of acute VTE based on the RECOVER trial (Schulman, 2009 [Moderate Quality Evidence]); however, at the time of this revision, the FDA had not approved it for generalized treatment of VTE (see the ICSI Antithrombotic Therapy Supplement for additional information.)</p> <p>Special Patient Populations</p> <p>In patients with suspected hypercoagulable state (Protein C or Protein S deficiency), the patient should be adequately anticoagulated with UFH or LMWH and/or fondaparinux before warfarin is started at a low dose (2-5 mg). This is to avoid warfarin-induced skin necrosis or other transient hypercoagulable complications (Ansell, 1993 [Low Quality Evidence]).</p>
<p>Jaff et al. (2011): Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. A Scientific Statement From the American Heart Association.</p>	<p>Recommendations for Initial Anticoagulation for Acute PE</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Therapeutic anticoagulation with subcutaneous LMWH, intravenous or subcutaneous UFH with monitoring, unmonitored weight-based subcutaneous UFH, or subcutaneous fondaparinux should be given to patients with objectively confirmed PE and no contraindications to anticoagulation (Class I; Level of Evidence A). 2. Therapeutic anticoagulation during the diagnostic workup should be given to patients with intermediate or high clinical probability of PE and no contraindications to anticoagulation (Class I; Level of Evidence C). <p>Recommendations for Initial Anticoagulation for Patients With Iliofemoral Deep Vein Thrombosis (IFDVT)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. In the absence of suspected or proven heparin induced thrombocytopenia, patients with IFDVT should receive therapeutic anticoagulation with either intravenous UFH (Class I; Level of Evidence A), UFH by subcutaneous injection (Class I; Level of Evidence B), an LMWH (Class I; Level of Evidence A), or fondaparinux (Class I; Level of Evidence A). 2. Patients with IFDVT who have suspected or proven heparin-induced thrombocytopenia should receive a direct thrombin inhibitor (Class I; Level of Evidence B).

Recommendations for Long-Term Anticoagulation Therapy for Patients With IFDVT

1. Adult patients with IFDVT who receive oral warfarin as first-line long-term anticoagulation therapy should have warfarin overlapped with initial anticoagulation therapy for a minimum of 5 days and until the INR is >2.0 for at least 24 hours, and then targeted to an INR of 2.0 to 3.0 (Class I; Level of Evidence A).
2. Patients with first-episode IFDVT related to a major reversible risk factor should have anticoagulation stopped after 3 months (Class I; Level of Evidence A).
3. Patients with recurrent or unprovoked IFDVT should have at least 6 months of anticoagulation and be considered for indefinite anticoagulation with periodic reassessment of the risks and benefits of continued anticoagulation (Class I; Level of Evidence A).
4. Cancer patients with IFDVT should receive LMWH monotherapy for at least 3 to 6 months, or as long as the cancer or its treatment (eg, chemotherapy) is ongoing (Class I; Level of Evidence A).
5. In children with DVT, the use of LMWH monotherapy may be reasonable (Class IIb; Level of Evidence C).

Level of Evidence / Grad of Recommendation

Table 1. Applying Classification of Recommendations and Level of Evidence

ESTIMATE OF CERTAINTY (PRECISION) OF TREATMENT EFFECT	SIZE OF TREATMENT EFFECT			
	CLASS I <i>Benefit >>> Risk</i> Procedure/Treatment SHOULD be performed/administered	CLASS IIa <i>Benefit >> Risk</i> Additional studies with <i>focused objectives</i> needed IT IS REASONABLE to perform procedure/administer treatment	CLASS IIb <i>Benefit ≥ Risk</i> Additional studies with <i>broad objectives</i> needed; additional registry data would be helpful Procedure/Treatment MAY BE CONSIDERED	CLASS III <i>Risk ≥ Benefit</i> Procedure/Treatment should NOT be performed/administered SINCE IT IS NOT HELPFUL AND MAY BE HARMFUL
LEVEL A Multiple populations evaluated* Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is useful/effective Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective Some conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation's usefulness/efficacy less well established Greater conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses
LEVEL B Limited populations evaluated* Data derived from a single randomized trial or nonrandomized studies	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is useful/effective Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective Some conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation's usefulness/efficacy less well established Greater conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies
LEVEL C Very limited populations evaluated* Only consensus opinion of experts, case studies, or standard of care	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is useful/effective Only expert opinion, case studies, or standard of care 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation's usefulness/efficacy less well established Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful Only expert opinion, case studies, or standard of care
Suggested phrases for writing recommendations [†]	should is recommended is indicated is useful/effective/beneficial	is reasonable can be useful/effective/beneficial is probably recommended or indicated	may/might be considered may/might be reasonable usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established	is not recommended is not indicated should not is not useful/effective/beneficial may be harmful

Anmerkungen FBMed:

keine Evidenzverknüpfung daher nicht überprüfbar, im voranstehenden Text zu dieser Empfehlung werden hauptsächlich Leitlinien zitiert

<p>MQIC(2011): Outpatient Management of Uncomplicated Deep Venous Thrombosis.</p>	<p>Medical Quality Improvement Consortium</p> <p>Initiating and monitoring pharmacologic interventions</p> <p>Outpatient therapy is preferred if no contraindications.</p> <p>Contraindications to warfarin therapy:</p> <p>Absolute: pregnancy, history of warfarin-induced skin necrosis</p> <p>Relative: dementia, certain psychoses, diminished mental capacity, or childbearing age without contraception</p> <ul style="list-style-type: none"> • Begin LMWH. • Begin warfarin after 1st dose of LMWH [A], on the same day, titrate to INR range of 2.0 - 3.0. • Continue LMWH (along with warfarin) at least 5 days, and until INR range 2.0 - 3.0 for 2 consecutive days. [A] • Maintain warfarin therapy at least 3 months in therapeutic INR range [A], longer if risk of recurrence. For calf-level DVT, maintain warfarin therapy at least 6 weeks to 3 months in therapeutic INR range [A], longer if risk of recurrence. • Ask about any changes in diet, medications, supplements and herbal products, and compliance before any dosage adjustment. • If known hypercoagulable state, consider referral to a coagulation specialist. <p>Levels of Evidence for the most significant recommendations:</p> <p>A = randomized controlled trials; B = controlled trials, no randomization; C = observational studies; D = opinion of expert panel</p>
<p>Nicolaides et al. (2013): Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism.</p>	<p>Recommendations for Treating VTE</p> <p>Initial treatment is with intravenous UFH, LMWH, or fondaparinux for at least 5 days (level of evidence: high. The LMWH is preferred in most patients. The VKA therapy should be commenced on day 1 and continued according to the INR. Initial therapy with LMWH, intravenous UFH, or fondaparinux should be discontinued when the stable INR is in the therapeutic range (2.0-3.0; level of evidence: high).</p> <p>Rivaroxaban or dabigatran are an alternative therapy in countries where they have been approved (level of evidence:high). Although the former can be used as a single therapy, the latter should be preceded by 1 week of parenteral anticoagulation with either LMWH or fondaparinux. In patients with a history of cancer, LMWH for 3 to 6 months is the initial treatment (level of evidence: high).</p> <p>During pregnancy, LMWH is the treatment of choice throughout pregnancy and for the first 6 weeks after delivery (level of evidence: low; see section on pregnancy for evidence). The LMWH for 3 to 6 months is an alternative to VKA therapy (level of evidence: high). Isolated calf DVT should be treated for 3 months (level of evidence: moderate) or followed by serial ultrasonography on 2 occasions if anticoagulation is contraindicated (level of evidence: low).</p>

	<p>Recommendations for Treating VTE in Patients with cancer</p> <p>The initial and long-term treatment of DVT and PE in patients with cancer is LMWH administered for 3 to 6 months (level of evidence: high). If the health care economics of a system do not allow for use of long-term LMWH, it is acceptable to treat initially with UFH or LMWH followed by long-term VKA therapy (level of evidence: high).</p> <p>Level of Evidence</p> <p>High: RCTs with consistent results or systematic reviews directly applicable to the target population.</p> <p>Moderate: RCTs with less consistent results, limited power or other methodological limitations, which were directly applicable to the target population as well as RCTs extrapolated to the target population from a different group of patients.</p> <p>Low: question that has to be addressed by future studies.</p> <p>Anm FBMed: keine Evidenzverknüpfung der Literatur - daher nicht überprüfbar</p>
<p>JCS Joint Working Group (2011): Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Pulmonary Thromboembolism and Deep Vein Thrombosis.</p>	<p>Acute PE – Initial Treatment</p> <p>The current criteria for drug treatment for acute PTE are as follows:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Anticoagulation therapy is the treatment of choice for normotensive patients without right heart dysfunction. (2) Normotensive patients with right heart dysfunction should be carefully assessed for expected benefits and risk of bleeding in considering whether thrombolytic therapy is a treatment option. (3) Thrombolytic therapy is the treatment of choice for patients with persistent shock and hypotension unless it is contraindicated. <p>Acute PE – Long-Term Treatment</p> <p>[Levels of Recommendations]</p> <p>Class I</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. During the acute phase of acute PTE, unfractionated heparin should be administered to achieve an APTT of 1.5 to 2.5 times the control value for a period of time until the effects of warfarin are stabilized. 2. Warfarin should be administered during the chronic phase of acute PTE. The duration of warfarin therapy should be 3 months for patients with reversible risk factors and at least 3 months for patients with congenital coagulopathy and those with idiopathic VTE. Warfarin should be administered for a longer period of time to patients with cancer and those with recurrent PTE. 3. In patients with persistent shock, hypotension, and unstable hemodynamics, thrombolytic therapy should be performed during the acute phase of acute PTE.

	<p>Class IIa</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. During the acute phase of acute PTE, thrombolytic therapy should be performed in normotensive patients with right heart dysfunction. <p>Class IIb</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. During the treatment of acute PTE, the dose of warfarin should be adjusted to achieve a PT-INR of 1.5 to 2.5. <p>Chronic PE</p> <p>Anticoagulation Therapy</p> <p>The prognosis of untreated CTEPH depends on pulmonary hemodynamics. It has been reported that even patients with mild CTEPH may exhibit exacerbation of pulmonary hemodynamics over time. Such exacerbation is believed to be caused by recurrent acute PTE, and to involve mechanisms of formation of thrombus in situ. Accordingly, life-long anticoagulation therapy with warfarin is required for patients with CTEPH. Warfarin is often administered with a target INR of 1.5 to 2.5, which is also recommended for patients with acute PTE (Class IIa).</p> <p>Deep Vein Thrombosis</p> <p>[Levels of Recommendations]</p> <p>Class I</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Combined use of heparin and warfarin in the treatment of acute DVT. 2. Heparin control with a target APTT of 1.5 to 2.5 times the control in the treatment of acute DVT. Class IIa <p>Class IIb</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Systemic thrombolytic therapy in the treatment of acute DVT. Class IIb 1. Warfarin control with a target PT-INR of 2.0 (1.5 to 2.5) times the control in the treatment of acute DVT. <p>-----</p> <p>Class I: Conditions for which there is evidence for and/or general agreement that the procedure or treatment is useful and effective.</p> <p>Class II: Conditions for which there is conflicting evidence and/or a divergence of opinion regarding the usefulness/ efficacy of a procedure or treatment.</p> <p>Class IIa: The weight of evidence/opinion is in favor of usefulness/efficacy.</p> <p>Class IIb: Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.</p> <p>Class III: Conditions for which there is general agreement that a procedure/treatment is neither useful nor indicated and may be harmful.</p>
<p>Imberti et al. (2009):</p> <p>Treatment of venous thromboembolism in patients with</p>	<p>Recommendations</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Patients with malignancies and acute VTE should be treated initially with LMWH (grade B). 2) For long-term secondary prophylaxis of VTE in patients with malignancies, LMWH should be used instead of OAT for at least the first six months (grade A).

cancer: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET).

- 3) In patients with malignancies, the long-term prophylaxis against VTE should be continued while the cancer is “active” and/or the patient is undergoing antitumoral treatment (grade D).
- 4) In cancer patients with recurrent VTE during oral anticoagulant treatment and therapeutic INR, LMWH should be administered (grade D).
- 5) The use of LMWH has a more acceptable impact on the quality of life than OAT in patients with advanced cancer undergoing palliative care (grade D).
- 6) The available studies comparing the new antithrombotics and VKAs/LMWHs were carried out on the general population, and included a limited number of cancer patients; in addition, they did not include analyses by subgroup in the cancer patients. So the Working Group cannot make a recommendation on this aspect.
- 7) As in the general population with PE, thrombolysis is not suggested, other than in cases of PE associated with haemodynamic instability (grade D).
- 8) As in the general population with DVT, thrombolysis is not suggested other than in cases of venous gangrene (grade D).
- 9) As in the general population, thrombectomy is not suggested in patients with cancer and acute DVT, other than in cases of venous gangrene with a contraindication for thrombolysis or if thrombolysis is not efficacious (grade D).
- 10) In patients with kidney or adrenal gland neoplasms complicated by renal thrombosis and vena cava tumors, thrombectomy is suggested since it is part of the primary surgical strategy to eradicate the neoplasm (grade D).
- 11) As in the general population, embolectomy is not suggested in patients with malignancies and acute PE, other than in cases of PE associated with haemodynamic instability with a contraindication for thrombolysis or if thrombolysis is not efficacious (grade D).
- 12) In patients with malignancy and acute DVT, implantation of a vena cava filter should be considered if anticoagulant treatment is contraindicated or if VTE recurs despite correctly administered anticoagulant treatment (grade D).
- 13) In patients with brain neoplasms and acute VTE, anticoagulant treatment does not appear to be associated with a sufficiently high risk of cerebral haemorrhage so as to justify the routine use of a vena cava filter (grade D).
- 14) As in the general population, the use of elastocompression is also suggested in patients with DVT and malignancy to prevent postphlebotic syndrome (grade D).
- 15) As in the general population, home treatment appears to be as efficacious and safe as in-hospital treatment in patients with malignancies and DVT (grade D).

Anmerkung FBMed:

keine Angaben zur Evidenzgraduierung

<p>Keeling et al. (2011): Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition.</p>	<p>Venous thromboembolism (VTE)</p> <p>Recommendation</p> <ul style="list-style-type: none"> • First episodes of VTE should be treated with an INR target of 2.5 (1A). • Warfarin used for treatment of VTE should be introduced along with parenteral anticoagulation (1A) which should continue for at least 5 d and until the INR is ≥ 2 for at least 24 h (1C). • Recurrent VTE whilst anticoagulated and within the therapeutic range should be managed by increasing the INR target to 3.5 (2C). <p>Duration of anticoagulation for pulmonary embolism (PE) and lower limb deep vein thrombosis (DVT)</p> <p>Recommendation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients with proximal DVT or PE should be treated for at least 3 months (1A). • If a diagnostic strategy that identifies isolated calf vein DVT is employed, treatment of such clots can be restricted to 6 weeks (1A). • Patients with cancer-associated VTE should initially be treated for 6 months with therapeutic dose LMWH rather than warfarin (1A). <p>STRENGTH OF RECOMMENDATIONS:</p> <p>Strong (grade 1): are made when there is confidence that the benefits do or do not outweigh harm and burden. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients. Regard as 'recommend'.</p> <p>Weak (grade 2): Where the magnitude of benefit or not is less certain a weaker grade 2 recommendation is made. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients. Regard as 'suggest'.</p> <p>QUALITY OF EVIDENCE</p> <p>(A) High: Further research is very unlikely to change confidence in the estimate of effect.</p> <p>(B) Moderate: Further research may well have an important impact on confidence in the estimate of effect and may change the estimate.</p> <p>(C) Low: Further research is likely to have an important impact on confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.</p>
<p>SIGN (2010): Prevention and management of venous Thromboembolism. (Guideline No. 122)</p>	<p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</p> <p>Further management of venous thromboembolism</p> <p>choice of anticoagulant</p> <p>Low molecular weight heparin rather than warfarin should be considered in venous thromboembolism associated with cancer (A).</p> <p>Duration of anticoagulation in lower limb deep vein thrombosis and pulmonary embolism</p>

	<p>After a first episode of proximal limb deep vein thrombosis or pulmonary embolism, treatment with a vitamin K antagonist should be continued for at least three months. (A)</p> <p>Grade of Recommendation</p> <p>(A): At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or</p> <p>A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results.</p>
<p>Lyman GH et al. (2013):</p> <p>Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update.</p>	<p>Ziel / Fragestellung:</p> <p>To provide recommendations about prophylaxis and treatment of venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer. Prophylaxis in the outpatient, inpatient, and perioperative settings was considered, as were treatment and use of anticoagulation as a cancer-directed therapy.</p> <p>Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche: bis 2012</p> <p>GoR und LoE nicht angegeben</p> <p>Empfehlungen (pharmakologische Initialbehandlung und Versorgung bei Rezidiv):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● LMWH is recommended for the initial 5 to 10 days of treatment for patients with established deep vein thrombosis and pulmonary embolism, as well as for long-term (6 months) secondary prophylaxis ● Use of novel oral anticoagulants is not currently recommended for patients with malignancy and VTE ● Anticoagulation should not be used to extend survival in patients with cancer in the absence of other indications

	<p>Treatment and secondary prophylaxis</p> <p>4.1 LMWH is preferred over UFH for the initial 5 to 10 days of anticoagulation for the patient with cancer with newly diagnosed VTE who does not have severe renal impairment (defined as creatinine clearance < 30 mL/min). Evidence: strong Recommendation type, strength: evidence based, strong </p> <p>4.2 For long-term anticoagulation, LMWH for at least 6 months is preferred because of improved efficacy over VKAs. VKAs are an acceptable alternative for long-term therapy if LMWH is not available. Evidence: strong Recommendation type, strength: evidence based, strong </p> <p>4.3 Anticoagulation with LMWH or VKA beyond the initial 6 months may be considered for select patients with active cancer, such as those with metastatic disease or those receiving chemotherapy. Evidence: insufficient Recommendation type, strength: informal consensus, weak to moderate </p> <p>4.4 The insertion of a vena cava filter is only indicated for patients with contraindications to anticoagulant therapy (see Table 4). It may be considered as an adjunct to anticoagulation in patients with progression of thrombosis (recurrent VTE or extension of existing thrombus) despite optimal therapy with LMWH. Evidence: weak to moderate Recommendation type, strength: informal consensus, moderate </p> <p>4.5 For patients with primary CNS malignancies, anticoagulation is recommended for established VTE as described for other patients with cancer. Careful monitoring is necessary to limit the risk of hemorrhagic complications. Evidence: moderate Recommendation type, strength: informal consensus, strong </p> <p>4.6 Use of novel oral anticoagulants for either prevention or treatment of VTE in patients with cancer is not recommended at this time. Evidence: insufficient Recommendation type, strength: informal consensus, strong </p> <p>4.7 Based on consensus, incidental PE and DVT should be treated in the same manner as symptomatic VTE. Treatment of splanchnic or visceral vein thrombi diagnosed incidentally should be considered on a case-by-case basis, considering potential benefits and risks of anticoagulation. Evidence: insufficient Recommendation type, strength: informal consensus, moderate </p> <p>Anticoagulation and survival</p> <p>5.1 Anticoagulants are not recommended to improve survival in patients with cancer without VTE. Evidence: weak to moderate Recommendation type, strength: informal consensus, moderate </p>
--	--

SIGN (2013):
Antithrombotics:
indications and
management.
(Guideline No. 129)

Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Empfehlungen

Antiplatelet Agents

To minimise the risk of bleeding, the lowest recommended dose of aspirin should be used for the clinical indication [GoR A].

Weitere Ausführungen

Patients with active thromboembolism

In patients with active thromboembolism, the starting regimen for treatment of acute thromboembolism is generally 10 mg warfarin on day one, as the target INR is achieved more rapidly than with a 5 mg regimen. A lower starting dose should be considered in older patients. [...] The initial dosing regimen should be lower (5 mg) when there is increased sensitivity to warfarin (for example low body weight, drug therapy which increases warfarin sensitivity; for example some antibiotics, heart failure, liver failure, prolonged baseline prothrombin time). More cautious dosing should also be considered when warfarin is introduced within 7-10 days of surgery. [GoR 1+]

Heparin prolongs the prothrombin time but in patients taking both heparin and warfarin at the start of treatment, the INR can be used for dosing warfarin without stopping heparin, provided that the APTT ratio is within or below the therapeutic range for heparin. Prior to hospital discharge, the hospital should communicate with the general practitioner (or other medical professional assuming the patient's care) to advise the recommended INR target range and the duration of therapy, and ensure arrangements for continued patient and INR monitoring. Prior to discharge, patients should be

given clear information on the date and place of the next monitoring visit. [LoE 4]

Reversal of oral anticoagulant therapy in patients with bleeding or high INR

The evidence base consists largely of non-RCT studies in patients without active bleeding. Individualised patient management is required balancing the risk of thrombosis against haemorrhage. The options available range from allowing the INR to fall slowly by reducing the dose or omitting the VKA until the INR falls into the desired range; accelerated lowering of the INR to the desired range with the use of vitamin K or a rapid return of the INR to normal/near normal with the use of human prothrombin complex concentrate (PCC). Fresh frozen plasma is less effective. [LoE 2++; 2+]

In asymptomatic patients where the INR is <5.0, observational data would suggest the risk of bleeding is low and, in general, close monitoring of the INR together with considering omitting a single dose and downward dose adjustment of the VKA is a reasonable option. [LoE 2+]

Where the INR is >5, observational data suggest the risk of haemorrhage in asymptomatic patients increases as the INR rises. [LoE 2-]

In such circumstances the use of vitamin K has been shown to safely move the INR back to the desired range compared to omitting a VKA alone. [LoE 1+]

Full-dose unfractionated heparin is usually initiated with an intravenous loading dose over five minutes (5,000 IU in an average-sized adult or a body weight-dependent dose (75 IU/kg) may be preferred in patients at the extremes of body weight). For treatment of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, unstable angina, and acute peripheral arterial occlusion a continuous intravenous infusion is then given (18 IU/kg body weight/hour in an average-sized adult). Administration in children depends on age, indication and weight (*see BNF in Children for details*).⁴² Weight-based nomograms can provide a more accurate prediction of the patient's heparin requirements especially at the extremes of body weight and are therefore preferable to standard nomograms. In morbidly obese patients actual body weight is preferable to ideal body weight in calculating the required heparin dose, however a dose cap should be considered and heparin monitoring with dose adjustment is still required. [LoE = 4]

Rivaroxaban , Dabigatran etexilate and apixaban

Rivaroxaban and dabigatran etexilate are novel oral agents which are direct inhibitors of factor Xa and thrombin respectively. Like VKAs they are effective by the oral route and have the potential advantage of standard dosing regimens and no requirement for monitoring. They are less susceptible to drug interactions than VKAs and in randomised controlled trials they have been efficacious with rates of serious bleeding comparable to those associated with VKA therapy. They have been investigated for use in the prevention of VTE after hip and knee replacement surgery, treatment of DVT and prevention of recurrent VTE and the prevention of thromboembolism in AF. Dabigatran etexilate is a prodrug which is converted to the active direct thrombin inhibitor dabigatran by hydrolysis in the intestinal wall and liver. It is mainly (80%) eliminated by the renal route and consequently there is a

risk of accumulation in severe renal impairment. Rivaroxaban is less dependent on renal clearance (around 60%) but caution is required in severe renal impairment. Both drugs have a short half-life, around 13 hours for dabigatran etexilate and around eight hours for rivaroxaban (12 hours in older patients). There is no recognised antidote to the anticoagulant effect of dabigatran etexilate. Because only 35% of the drug is bound to plasma proteins dialysis may be of benefit in an emergency situation. In healthy subjects dosed with rivaroxaban, 4-factor PCC effectively reversed the anticoagulant effect and it could be considered in emergency situations in patients. Although coagulation monitoring is not required it may be desirable to determine the degree of anticoagulation, for example if there is bleeding. The prothrombin time (PT, used for monitoring warfarin and expressed as the INR) is not sensitive to dabigatran etexilate. The APTT is prolonged but in a non-linear fashion. The thrombin clotting time (TCT) is the most informative test; if normal, the plasma concentration of dabigatran etexilate is likely to be low. The PT is prolonged by rivaroxaban although the degree of prolongation is reagent-dependent; if normal, the plasma concentration of rivaroxaban is likely to be low. More evidence is required to ensure that surgical interventions and invasive procedures can be safely carried out based on the TCT in a patient on dabigatran etexilate and the PT in a patient on rivaroxaban. Rivaroxaban has been compared with standard therapy of enoxaparin followed by a VKA in an RCT in patients with acute symptomatic VTE. The rivaroxaban regimen was non-inferior in relation to the primary outcome measure of recurrent VTE and there was no difference between the two regimens in clinically relevant bleeding; the net clinical benefit (recurrent VTE plus major bleeding) favoured rivaroxaban. In a parallel study of rivaroxaban compared to placebo in patients who had completed 6 to 12 months of treatment for VTE, rivaroxaban was superior in the prevention of recurrent VTE (HR 0.18, 95% CI 0.09 to 0.39, $p < 0.001$) with four episodes of (non-fatal) major bleeding in the rivaroxaban group ($n=602$; 0.7%) and none in the placebo group ($n=594$) ($p=0.11$). Dabigatran etexilate has been compared to warfarin in a randomised, double-blinded non-inferiority trial in patients with acute symptomatic VTE who were initially given parenteral anticoagulant therapy with a heparin. Dabigatran etexilate was as effective as warfarin in preventing six month incidence of recurrent venous thromboembolism (HR for recurrent VTE with dabigatran etexilate was 1.10 (95% CI, 0.65 to 1.84). Significantly more patients in the warfarin group had bleeds classified as major or clinically relevant nonmajor. There was a significant excess of dyspepsia in the dabigatran etexilate group. Apixaban is another orally active factor Xa inhibitor which is under assessment. In knee replacement surgery it has been demonstrated to be more efficacious than enoxaparin 40 mg daily in prevention of combined asymptomatic/symptomatic DVT, PE and all-cause death, with comparable bleeding risk. Dabigatran etexilate, rivaroxaban and apixaban are licensed for use in hip and knee replacement surgery and for the prevention of VTE in the UK. These agents have been accepted by the Scottish Medicines Consortium for the prevention of stroke in non-valvular atrial fibrillation and for the prevention of VTE in elective hip or knee replacement surgery. Rivaroxaban is also accepted for the treatment of DVT and prevention of recurrent DVT and pulmonary embolism PE following an acute DVT in adults.

Recherchezeitraum: 2003-2009

GoR und LoE

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 ^{**}	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 [*]	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 [·]	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	High quality systematic reviews of case control or cohort studies
2 ^{**}	High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 [*]	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 [·]	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
GRADES OF RECOMMENDATION	
<i>Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.</i>	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 ^{**} , and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 [*] , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2 ^{**} , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1 ^{**} or 1 [*]
C	A body of evidence including studies rated as 2 [*] , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ^{**}
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 [·]

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Erstautor, Jahr Titel	Inhalt
<p>HSC (2013): Apixaban (Eliquis) for the treatment and long-term prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism</p>	<p>Apixaban has recently completed two phase III clinical trials comparing its effects against enoxaparin and warfarin, and against placebo in an extended treatment study. These trials have been published.</p> <p>Target group Treatment of acute symptomatic and long-term prevention of recurrent deep vein thrombosis (DVT) and/or pulmonary embolism (PE).</p> <p>Existing comparators Treatment for acute symptomatic VTE is usually initiated with subcutaneous anticoagulant drugs such as heparin or low molecular weight heparin (LMWH) such as enoxaparin, dalteparin or tinzaparin. Treatment is continued orally with the vitamin K antagonist warfarin or, rarely, with either acenocoumerol or phenindione. For people in whom a vitamin K antagonist is not considered an appropriate treatment, unfractionated heparin or LMWH may be continued instead of a vitamin K antagonist. People who have had cancer or a pregnancy associated thrombosis are usually treated with heparin.</p> <p>A range of prophylactic interventions are available for VTE, but are of varying effectiveness, cost-effectiveness and patient acceptability. There is variation in clinical practice and observance of clinical guidelines; current options include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mechanical and physical methods such as: early mobilisation, intermittent pneumatic compression devices, and mechanical foot pumps. • Prophylactic anticoagulant drugs including: unfractionated heparin, LMWH (dalteparin and enoxaparin), fondaparinux (all subcutaneous administration) and rivaroxaban.
<p>Prescrire (2013): Deep venous thrombosis and pulmonary embolism</p>	<p>Review auf der Basis einer Literaturrecherche ab dem Jahr 2006 bis 11 / 2012.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deep venous thrombosis limited to the calf leaves downstream veins • unaffected in about three-quarters of cases. Withholding anticoagulant therapy is a reasonable option for patients with mild symptoms and no known risk factors for thrombus extension. • In other patients who have deep venous thrombosis or pulmonary embolism, without any haemodynamic disorders, the anticoagulant treatment of choice is a low-molecular-weight heparin (LMWH). All available LMWHs seem to have similar efficacy. The best-assessed drugs are <i>enoxaparin</i>, <i>dalteparin</i> and <i>nadroparin</i>. • Creatinine clearance below 30 ml/minute raises the risk of bleeding due to overdose; in this case, it is better to use adjusted-dose unfractionated heparin rather than LMWH.

	<ul style="list-style-type: none"> • Intravenous thrombolysis should be considered In case of massive pulmonary embolism, as it appears to prevent 1 death per 15 patients. • After initial heparin therapy, continuing treatment with LMWH or switching to <i>warfarin</i>, a vitamin K antagonist, are two options which overall have similar harm-benefit balances. • In contrast, these two treatments carry different constraints: INR monitoring and a risk of drug Interactions In contrast, these two treatments carry different constraints: INR monitoring and a risk of drug Interactions. • Pregnant women should not use vitamin K antagonists because these drugs can cause miscarriage, birth defects, and fetal bleeding; it is better to continue LMWH therapy. • Platelet count monitoring (at least twice a week from day 4 to day 14 of treatment) may be useful In patients treated with unfractionated heparin, LMWH or <i>fondaparinux</i>. Monitoring should start on the first day of treatment if the patient has been exposed to heparin within the previous 6 months. • In patients with calf thrombosis due to a transient triggering factor, 6 weeks of anticoagulation seems sufficient. • After a first episode of pulmonary embolism or deep venous thrombosis located above the knee, due to a reversible precipitating factor such as surgery, 3 months of anticoagulation seems sufficient. • In cancer patients, it is usually better to prolong treatment beyond 3 months. • Prolonged anticoagulant treatment should be considered for patients with no identified trigger, some forms of thrombophilia, or a prior recurrence; treatment can be continued as long as the bleeding risk is low. <p>Overall, LMWH and <i>warfarin</i> have similar harm-benefit balances. In practice, it is best to choose between these drugs on a case-by-case basis, taking into account patient preferences, monitoring constraints, difficulty controlling the INR, the risk of bleeding and interactions, and the cost of treatment.</p>
--	--

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Database of Systematic Reviews am 05.06.2013

Suchschritt	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Venous Thromboembolism] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Venous Thrombosis] explode all trees
#3	MeSH descriptor: [Pulmonary Embolism] explode all trees
#4	thromboembolism or thromboembolic or thrombosis or embolism or antithrombotic or thrombolytic:ti or VTE or PE or DVT:ti (Word variations have been searched)
#5	#1 or #2 or #3 or #4: 2009 to 2013

Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Cochrane Health Technology Assessment (HTA) Database am 06.06.2013

Suchschritt	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Venous Thromboembolism] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT, Radiotherapy - RT, Surgery - SU, Therapy - TH]
#2	MeSH descriptor: [Venous Thrombosis] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT, Radiotherapy - RT, Surgery - SU, Therapy - TH]
#3	MeSH descriptor: [Pulmonary Embolism] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT, Radiotherapy - RT, Surgery - SU, Therapy - TH]
#4	venous or vein:ti and thromboembol* or thrombosis:ti (Word variations have been searched)
#5	embolism or VTE or PT or DVT:ti (Word variations have been searched)
#6	treatment* or therapy or therapies or therapeutic or monotherap* or polytherap* or pharmacotherap* or effect* or efficacy or treating or treated or treat*:ti (Word variations have been searched)
#7	#4 or #5
#8	#6 and #7
#9	#1 or #2 or #3
#10	#8 or #9: 2009 to 2013

MEDLINE (PubMed) am 06.06.2013

Suchschritt	Suchfrage
#2	Search ("Venous Thromboembolism/drug therapy"[Mesh] OR "Venous Thromboembolism/radiotherapy"[Mesh] OR "Venous Thromboembolism/surgery"[Mesh] OR "Venous Thromboembolism/therapy"[Mesh])
#3	Search ("Venous Thrombosis/drug therapy"[Mesh] OR "Venous Thrombosis/radiotherapy"[Mesh] OR "Venous Thrombosis/surgery"[Mesh] OR "Venous Thrombosis/therapy"[Mesh])
#4	Search ("Pulmonary Embolism/drug therapy"[Mesh] OR "Pulmonary Embolism/radiotherapy"[Mesh] OR "Pulmonary Embolism/surgery"[Mesh] OR "Pulmonary Embolism/therapy"[Mesh])
#5	Search(#2 OR #3 OR #4)
#12	Search (venous[Title] OR vein[Title])
#13	Search (thromboembol*[Title] OR thrombosis[Title])
#14	Search (#12 AND #13)

#15	Search (((embolism[Title] OR VTE[Title]) OR PT[Title]) OR DVT[Title])
#16	Search (#14 OR #15)
#17	Search (((((((((((treatment*[Title] OR therapy[Title] OR therapies[Title]) OR therapeutic[Title] OR monotherap*[Title] OR polytherap*[Title] OR pharmacotherap*[Title]) OR effect*[Title] OR efficacy[Title] OR treating[Title] OR treated[Title] OR treat*[Title])
#18	Search (#16 AND #17)
#19	Search (#18 OR #5)
#20	Search (#18 OR #5) Filters: Meta-Analysis; Technical Report
#21	Search (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR ((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))
#22	Search (#19 AND #21)
#23	Search (#20 OR #22)
#24	Search (#20 OR #22) Filters: published in the last 5 years

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 04.06.2013

Suchschritt	Suchfrage
#16	Search Venous Thromboembolism[MeSH Major Topic]
#17	Search Venous Thrombosis[MeSH Major Topic]
#18	Search Pulmonary Embolism[MeSH Major Topic]
#19	Search (((((((thromboembolism[Title] OR thromboembolic[Title] OR VTE[Title] OR PE[Title] OR DVT[Title] OR thrombosis[Title] OR antithrombotic[Title] OR thrombolytic[Title])
#20	Search pulmonary embolism[Title]
#21	Search (((#16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20
#22	Search (((#16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20 Filters: Practice Guideline
#23	Search (((#16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20 Filters: Practice Guideline; Guideline
#24	Search (((#16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20 Filters: Practice Guideline; Guideline; published in the last 5 years
#25	Search guideline*[Title]
#26	Search medline[sb]
#27	Search (#21) AND #25
#28	Search (#27) NOT #26
#29	Search (#24) OR #28

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 09.01.2014

Suchschritt	Suchfrage
#16	Search Venous Thromboembolism[MeSH Major Topic]
#17	Search Venous Thrombosis[MeSH Major Topic]
#18	Search Pulmonary Embolism[MeSH Major Topic]
#19	Search (((((((thromboembolism[Title]) OR thromboembolic[Title]) OR VTE[Title]) OR PE[Title]) OR DVT[Title]) OR thrombosis[Title]) OR antithrombotic[Title]) OR thrombolytic[Title]
#20	Search pulmonary embolism[Title]
#21	Search (((#16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20
#22	Search (((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]
#23	Search (#21 AND #22)
#24	Search (#21 AND #22) Filters: Publication date from 2013/06/01 to 2014/12/31

MEDLINE (PubMed) am 09.01.2014

Suchschritt	Suchfrage
#2	Search ("Venous Thromboembolism/drug therapy"[Mesh] OR "Venous Thromboembolism/radiotherapy"[Mesh] OR "Venous Thromboembolism/surgery"[Mesh] OR "Venous Thromboembolism/therapy"[Mesh])
#3	Search ("Venous Thrombosis/drug therapy"[Mesh] OR "Venous Thrombosis/radiotherapy"[Mesh] OR "Venous Thrombosis/surgery"[Mesh] OR "Venous Thrombosis/therapy"[Mesh])
#4	Search ("Pulmonary Embolism/drug therapy"[Mesh] OR "Pulmonary Embolism/radiotherapy"[Mesh] OR "Pulmonary Embolism/surgery"[Mesh] OR "Pulmonary Embolism/therapy"[Mesh])
#5	Search(#2 OR #3 OR #4)
#12	Search (venous[Title]) OR vein[Title]
#13	Search (thromboembol*[Title]) OR thrombosis[Title]
#14	Search (#12 AND #13)
#15	Search (((embolism[Title]) OR VTE[Title]) OR PT[Title]) OR DVT[Title]
#16	Search (#14 OR #15)
#17	Search (((((((((((treatment*[Title]) OR therapy[Title]) OR therapies[Title]) OR therapeutic[Title]) OR monotherap*[Title]) OR polytherap*[Title]) OR pharmacotherap*[Title]) OR effect*[Title]) OR efficacy[Title]) OR treating[Title]) OR treated[Title]) OR treat*[Title])
#18	Search (#16 AND #17)
#19	Search (#18 OR #5)
#20	(((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))

	OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
#21	Search (#19 AND #20)
#22	Search (#18 OR #5) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Technical Report
#23	Search (#21 OR #22)
#24	Search (#21 OR #22) Filters: Publication date from 2013/06/01 to 2014/12/31

Cochrane Database of Systematic Reviews am 09.01.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Venous Thromboembolism] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Venous Thrombosis] explode all trees
#3	MeSH descriptor: [Pulmonary Embolism] explode all trees
#4	thromboembolism or thromboembolic or thrombosis or embolism or antithrombotic or thrombolytic or VTE or PE or DVT:ti (Word variations have been searched)
#5	#1 or #2 or #3 or #4: 2013 to 2014

Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) und Cochrane Health Technology Assessment (HTA) Database am 09.01.2013

Suchschritt	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Venous Thromboembolism] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT, Radiotherapy - RT, Surgery - SU, Therapy - TH]
#2	MeSH descriptor: [Venous Thrombosis] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT, Radiotherapy - RT, Surgery - SU, Therapy - TH]
#3	MeSH descriptor: [Pulmonary Embolism] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT, Radiotherapy - RT, Surgery - SU, Therapy - TH]
#4	venous or vein:ti and thromboembol* or thrombosis:ti (Word variations have been searched)
#5	embolism or VTE or PT or DVT:ti (Word variations have been searched)
#6	treatment* or therapy or therapies or therapeutic or monotherap* or polytherap* or pharmacotherap* or effect* or efficacy or treating or treated or treat*:ti (Word variations have been searched)
#7	#4 or #5
#8	#6 and #7
#9	#1 or #2 or #3
#10	#8 or #9: 2013 to 2014

Literatur:

Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Part 2--Prevention of recurrences: warfarin or low-molecular-weight heparin for at least 3 months. *Prescrire Int* 2013; 22 (138): 129-33.

Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Barba M, Sperati F, Terrenato I, Muti P, Schünemann H. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (6): CD006649.

Akl EA, Labedi N, Barba M, Terrenato I, Sperati F, Muti P, Schünemann H. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (6): CD006650.

Andras A, Sala TA, Crawford F. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (10): CD002001.

Bochenek T, Nizankowski R. The treatment of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparins. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2012; 107 (4): 699-716.

Castellucci LA, Cameron C, Le GG, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, Clifford T, Gandara E, Wells G, Carrier M. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f5133.

Dong BR, Hao Q, Yue J, Wu T, Liu GJ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; (3): CD004437.

Farge D, Deboudeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, Brilhante D, Falanga A, Gerotzafias GT, Haim N, Kakkar AK, Khorana AA, Lecumberri R, Mandala M, Marty M, Monreal M, Mousa SA, Noble S, Pabinger I, Prandoni P, Prins MH, Qari MH, Streiff MB, Syrigos K, Bounameaux H, Buller HR. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11 (1): 56-70.

Fesmire FM, Brown MD, Espinosa JA, Shih RD, Silvers SM, Wolf SJ, Decker WW. Critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2011; 57 (6): 628-52.

Fox BD, Kahn SR, Langleben D, Eisenberg MJ, Shimony A. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; 345: e7498.

Hull RD, Townshend G. Long-term treatment of deep-vein thrombosis with low-molecular-weight heparin: an update of the evidence. *Thromb Haemost* 2013; 110 (1): 14-22.

Imberti D, Di NM, Donati MB, Falanga A, Ghirarduzzi A, Guarneri D, Piovella F, Santoro RC, Baldini E, Zampogna S. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISSET). *Thromb Res* 2009; 124 (5): e32-e40.

Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Health Care Guideline: Venous Thromboembolism Diagnosis and Treatment. Stand: Januar 2013. http://www.icsi.org/venous_thromboembolism/venous_thromboembolism_4.html ,Zugriff am 10.01.2014.

Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, Jenkins JS, Kline JA, Michaels AD, Thistlethwaite P, Vedantham S, White RJ, Zierler BK. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123 (16): 1788-830.

Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, Kitchen S, Makris M. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. *Br J Haematol* 2011; 154 (3): 311-24.

Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, Clarke JM, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Key NS, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Wong SL, Prestrud AA, Falanga A. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31 (17): 2189-204.

McManus A, Fitzmaurice D, Murray E, Taylor C. Thromboembolism. *Clinical Evidence Online* 2011.

Michigan Quality Improvement Consortium. Outpatient management of uncomplicated deep venous thrombosis. Southfield (MI): Michigan Quality Improvement Consortium, 2011.

National Horizon Scanning Centre (NHSC). Apixaban (Eliquis) for the treatment and long-term prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Birmingham: NHSC, 2013.

Nicolaidis A, Hull RD, Fareed J. Prevention and treatment of venous thromboembolism: international consensus statement (guidelines according to scientific evidence). *Clin Appl Thromb Hemost* 2013; 19 (2): 116-8.

Sardar P, Chatterjee S, Mukherjee D. Efficacy and safety of new oral anticoagulants for extended treatment of venous thromboembolism: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Drugs* 2013; 73 (11): 1171-82.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 122: Prevention and management of venous thromboembolism. Stand: December 2010. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign122.pdf>, Zugriff am 31.03.2011.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 129: Antithrombotics: indications and management. Stand: Update June 2013. Edinburgh: SIGN, 2013. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign129.pdf>, Zugriff am 10.01.2014.

The Japanese Circulation Society. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis (JCS 2009). *Circ J* 2011; 75 (5): 1258-81.

University of Michigan Health System. Guidelines for Clinical Care: Venous Thromboembolism (VTE). Stand: Februar 2009. <http://cme.med.umich.edu/pdf/guideline/vte09.pdf>, Zugriff am 31.03.2011.

van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants compared with vitamin K-antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism- a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2013.

Vardi M, Zittan E, Bitterman H. Subcutaneous unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (4): CD006771.

3. Addendum des IQWiG

IQWiG-Berichte – Nr. 274

Apixaban
(Addendum zum Auftrag A14-28)

Addendum

Auftrag: G15-01
Version: 1.0
Stand: 27.01.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Apixaban
(Addendum zum Auftrag A14-28)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

13.01.2015

Interne Auftragsnummer:

G15-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Astrid Seidl
- Anja Schwalm
- Sarah Mostardt
- Andreas Gerber-Grote

Schlagwörter: Apixaban, Venöse Thromboembolie, Pulmonale Embolie, Venöse Thromboembolie, Nutzenbewertung

Keywords: Apixaban, Venous Thromboembolism, Pulmonary Embolism, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
2 Bewertung	2
2.1 Zusätzliche Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers	2
2.2 Angaben zur GKV-Patienten in der Zielpopulation	4
2.3 Zusammenfassung und Schlussfolgerung	5
3 Literatur	6

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Inzidenz und Prävalenz pro Jahr von VTE nach Angaben des pU	3

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LE	Lungenembolie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
TVT	tiefe Venenthrombose
VTE	venöse Thromboembolie

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 13.01.2015 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A14-28 (Apixaban – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1]) beauftragt.

Apixaban wird u. a. angewendet zur Behandlung der venösen Thromboembolie (VTE), die sich in tiefer Venenthrombose (TVT) und / oder Lungenembolie (LE) manifestiert, sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen [2].

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Apixaban wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) mit seiner Stellungnahme vom 22.12.2014 [3] ergänzende unpublizierte Auswertungen zu Patientenzahlen an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [4].

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens neu vorgelegten Auswertungen beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Über die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Zusätzliche Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Der pU beschreibt im Dossier [4] und in seiner Stellungnahme [3], dass die Datenlage in der zugrundeliegenden Indikation unzureichend ist und daher die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation schwierig abschätzbar sei. Im Dossier stellt der pU daher zusätzlich zu literaturgestützten Angaben [5] auch Ergebnisse aus einer IMS-Disease-Analyzer-Auswertung [6] von Versorgungsdaten dar. Diese Auswertungen zu Inzidenz und Prävalenz sind – wie auch in der Dossierbewertung [1] beschrieben – mit Unsicherheit behaftet. Die Limitationen zeigen sich insbesondere darin: ausschließliche Berücksichtigung ambulanter Fälle, Unklarheit bei den zugrunde gelegten ICD-10-Codes und fehlende Angaben zur medikamentösen Behandlung der Fälle. Dies beschreibt der pU auch selbst in seiner Stellungnahme [3]. Auch das methodische und rechnerische Vorgehen in der IMS-Disease-Analyzer-Auswertung konnte nicht vollständig nachvollzogen werden. Die Ergebnisse der Auswertung zur Inzidenz und Prävalenz weichen erheblich von den Ergebnissen in den anderen Quellen ab [5,7]. In der Dossierbewertung [1] konnten die Ergebnisse zur Inzidenz und Prävalenz aus der IMS-Disease-Analyzer-Auswertung nicht als plausibel eingestuft werden. Es ist daher zu begrüßen, dass der pU im Stellungnahmeverfahren eine neue Datenbankstudie [8] eingereicht hat.

Darstellung der neu vorgelegten Auswertung

Die nachgereichte Studie von Health Analytics beruht auf Abrechnungsdaten von Versicherten der Deutschen Betriebskrankenkassen aus den Jahren 2012 und 2013. Für die Auswertung wurde nach Aussagen des pU eine für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentative Stichprobe von ca. 4 000 000 Versicherten gezogen, stratifiziert nach Alter und Geschlecht. Im Gegensatz zur IMS-Disease-Analyzer-Studie wurde nicht nur die ambulante, sondern auch die stationäre Versorgung betrachtet. Zusätzlich wurden Diagnose- und Arzneiverordnungsdaten zeitlich verknüpft [8].

Die Ergebnisse zu Inzidenz und Prävalenz von VTE aus der nachgereichten Studie von Health Analytics für die Jahre 2012 und 2013 bezogen auf erwachsene Versicherte in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sind in Tabelle 1 dargestellt:

Tabelle 1: Inzidenz und Prävalenz pro Jahr von VTE nach Angaben des pU^a

		Rate pro 1000 pro Jahr [95 %-KI]	Anzahl Patienten in Deutschland pro Jahr [95 %-KI]	Anzahl Patienten in der GKV pro Jahr [95 %-KI] ^b
Inzidenz 2012	VTE	1,67 [1,63-1,72]	112 227 [109 208-115 306]	97 637 [95 011-100 316]
Inzidenz 2013	VTE	1,95 [1,90-2,00]	130 917 [127 576-134 325]	113 898 [110 991-116 863]
Prävalenz 2012	VTE	3,53 [3,46-3,60]	236 771 [232 417-241 192]	205 991 [202 203-209 837]
Prävalenz 2013	VTE	4,13 [4,06-4,20]	276 895 [272 085-281 758]	240 899 [236 714-245 129]

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall; VTE: venöse Thromboembolien
 a: Geringe Abweichungen in der Tabelle im Vergleich zur Auswertung von Health Analytics können in der Darstellung durch Rundungen entstehen.
 b: GKV-Anteil ca. 87% [9]

Bewertung der neu vorgelegten Auswertung

Die Methode und die Rechenschritte sind insgesamt umfangreicher und transparenter beschrieben als in der im Dossier beschriebenen IMS-Disease-Analyzer-Studie. Alle dargestellten Rechenschritte sind nachvollziehbar.

Dennoch bleiben auch in der Health-Analytics-Studie offene Fragen bzw. methodische Schwächen erkennbar: In der Auswertung wird ein Index-Event definiert durch das Quartal, in dem erstmalig eine VTE Diagnose [I80.0-I80.3] und mindestens eine Verschreibung der Wirkstoffe Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran, Phenprocoumon oder Warfarin dokumentiert ist. Methodisch ist nicht klar, warum die Beobachtungszeit auf 2 Quartale nach einem Index-Event beschränkt wird. Weiterhin kann die Repräsentativität der Stichprobe, auf deren Grundlage die Berechnungen vollzogen wurden, auf Basis der Angaben des pU nicht beurteilt werden, weil z. B. die zugrunde liegende Alters- und Geschlechtsverteilung in der Auswertung von Health Analytics nicht näher erläutert wird. Insgesamt wären mehr Angaben zu Störgrößen (z. B. Komorbidität), zur Validität, zu Plausibilitätskontrollen sowie eine kritische Analyse und Diskussion der Ergebnisse wünschenswert, wie sie z. B. auch in der Guten Praxis Sekundärdatenanalyse gefordert werden [10].

Die Inzidenzrate für Deutschland für die Jahre 2012 und 2013 aus der nachgereichten Auswertung von Health Analytics (1,67 bis 1,95/1000) ist im Abgleich mit der im Dossier zitierten Literatur zur Inzidenzrate plausibel (1 bis 2/1000) [5].

Die im Rahmen der neu eingereichten Auswertung von Health Analytics ermittelte Prävalenz für das Jahr 2013 liegt deutlich unter der Prävalenz aus der im Dossier beschriebenen IMS-Disease-Analyzer-Studie. Die Prävalenzrate (3,53 bis 4,13/1000) plausibilisiert der pU nicht mit einer Studie. Jedoch ist diese in der Größenordnung vergleichbar mit einer Prävalenzrate

aus einer durch einen weiteren Stellungnehmenden [11] eingereichten Studie von Deitelzweig et al. (4,2/1000) [7]. Allerdings ist diese Studie nur eingeschränkt repräsentativ, weil die Stichprobe der Studie nur aus einer Datenbank gezogen wurde, die US-amerikanische Patienten mit einer vom Arbeitgeber mitfinanzierten privaten Krankenversicherung einschließt.

Auch wenn die oben beschriebene Unsicherheit besteht, stellen die Ergebnisse der vom pU nachgereichten Auswertung von Health Analytics eine plausiblere Näherung an die Prävalenz der VTE dar als die im Dossier beschriebenen Ergebnisse.

2.2 Angaben zur GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Angaben des pU zur Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten befinden sich in seiner Stellungnahme vom 22.12.2014 [3]. Die Angaben und Berechnungen stützen sich auf die Ergebnisse aus der Auswertung von Health Analytics [8].

Als Schätzer für die jährliche Zielpopulation der „Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Sekundärprophylaxe bei Erwachsenen“ (Initialbehandlung) zieht der pU die Anzahl der Neuerkrankungen in der GKV im Jahr 2013 (Inzidenz: 113 898) heran. Diese liegt auch in der Spanne der Anzahl der Zielpopulation für diese Patientengruppe aus dem Dossier. Wie schon in der Dossierbewertung beschrieben, ist die Zahl nachvollziehbar und plausibel, aber aus genannten Gründen mit Unsicherheit (z. B. Repräsentativität der Stichprobe) versehen.

Zur Bestimmung eines Schätzers für die Zielpopulation „Patienten nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit Antikoagulanzen“ (Langzeitprophylaxe) zieht der pU die Neuerkrankungen in der GKV pro Jahr (Inzidenz: 113 898) von der Zahl aller Erkrankten in der GKV im Jahr 2013 (Prävalenz: 240 899) ab. In der Stellungnahme berechnet der pU somit die Anzahl der GKV-Patienten für diese Gruppe mit 127 001. Dieses Vorgehen ist nicht nachvollziehbar. Subtrahiert man die Inzidenz von der Prävalenz fallen alle Patienten, die im Jahr 2013 neu erkrankt sind, aus der Betrachtung heraus. Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird damit unterschätzt. Zielpopulation in dieser Subgruppe („Patienten nach Abschluss einer 6 monatigen Behandlung mit Antikoagulanzen“) sind alle Patienten, die länger als 6 Monate behandelt werden müssen. Daher dürfen nur die Patienten von der Prävalenz subtrahiert werden, die weniger als oder genau 6 Monate behandelt werden. Hierfür liefert der pU aber keine Zahl. Um sich dennoch einer Schätzung zu nähern, könnte man die Patienten mit transienten Risikofaktoren (z. B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung) (5 859 in 2013), die auch in der Auswertung von Health Analytics dargestellt werden, von der Gesamtzahl der im Jahr 2013 Erkrankten (240 899) abziehen. Allerdings stellt diese Schätzung dann eine Obergrenze dar, weil es auch noch andere Patientengruppen gibt, für die eine Behandlungsdauer unter 6 Monaten empfohlen wird [12].

2.3 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Zusammenfassend bleibt die Schätzung zur Anzahl von 113 898 Patienten in der GKV-Zielpopulation „Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Sekundärprophylaxe bei Erwachsenen“ (Initialbehandlung), die in der im Dossier dargestellten literaturgestützten Spanne liegt, nachvollziehbar und plausibel, siehe auch Diehm et al [5]. Die Daten sind aus den in der Dossierbewertung genannten Gründen (vor allem die schwierig zu stellende Diagnose der VTE, allgemein schlechte Datenlage zur Epidemiologie der VTE) jedoch mit Unsicherheit versehen.

Die Zahl der „Patienten nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit Antikoagulanzen“ (Langzeitprophylaxe) wird in der vom pU eingereichten Stellungnahme mit 127 001 Patienten unterschätzt [3]. Zur Näherung an die Zielpopulation schlägt das IQWiG vor die Prävalenz der GKV-Patienten aus dem Jahr 2013 der nachgereichten Health-Analytics-Analyse zu entnehmen und die transienten GKV-Patienten aus dem Jahr 2013 abzuziehen. Jedoch weisen die Daten zur Prävalenz zusätzlich zu den oben genannten allgemeinen Gründen Unsicherheit auf. Dies liegt insbesondere daran, dass die Repräsentativität der Stichprobe auf Basis der Angaben des pU nicht einschätzbar ist und repräsentativen Daten aus der Literatur für Deutschland fehlen.

Über die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apixaban (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB; Dossierbewertung; Auftrag A14-28 [online]. 26.11.2014 [Zugriff: 21.01.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 256). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-28_Apixaban-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Bristol-Myers Squibb. Eliquis 5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 10.09.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Bristol-Myers Squibb, Pfizer Deutschland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 256: Apixaban; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-28. Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/5/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation".
4. Bristol-Myers Squibb, Pfizer Deutschland. Apixaban (Eliquis): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 D; Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 22.08.2014 [Zugriff: 21.01.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-625/2014-08-22_Modul3D_Apixaban.pdf.
5. Diehm C, Noppeney T, Nüllen H. Epidemiologie der venösen Thromboembolie. Gefäßchirurgie 2012; 17(4): 275-279.
6. IMS Health. IMS Disease Analyzer: TTR-Werte bei DVT und PE-Patienten [unveröffentlicht]. 2014.
7. Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J, Schulman KL. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections. Am J Hematol 2011; 86(2): 217-220.
8. Pfizer, Elsevier Health Analytics. Prevalence, incidence and transient treated population of VTE in Germany: final report [unveröffentlicht]. 2014.
9. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 09.2012 [Zugriff: 23.01.2015]. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf.
10. Arbeitsgruppe Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention und der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS): Leitlinien und Empfehlungen [online]. 2012 [Zugriff: 23.01.2015]. URL: <http://www.dgms.de/assets/pdf/GPS3Fassung2012.pdf>.

11. Bayer Vital. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 256: Apixaban; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-28. Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/5/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation".

12. Deutsche Gesellschaft für Angiologie. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie [online]. 01.06.2010 [Zugriff: 23.01.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002_S2_Diagnostik_und_Therapie_der_Venenthrombose_und_der_Lungenembolie_06-2010_2_.pdf.