

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Apixaban (ELIQUIS[®] Filmtabletten)

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

Modul 4 C

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

*Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-
Antagonisten sind.*

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	14
Abkürzungsverzeichnis	15
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik.....	24
4.2.1 Fragestellung.....	24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	27
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	31
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	32
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	33
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	37
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	44
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	45
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	46
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	52
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	52
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	55
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	57
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	58
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	69
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	70
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Gesamtmortalität – RCT.....	72
4.3.1.3.1.2 Endpunkt Kardiovaskuläre Mortalität – RCT.....	76
4.3.1.3.1.3 Endpunkt Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie – RCT.....	78
4.3.1.3.1.4 Endpunkt Schlaganfall – RCT.....	80

4.3.1.3.1.5	Endpunkt Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache – RCT	82
4.3.1.3.1.6	Endpunkt Ischämischer Schlaganfall – RCT	84
4.3.1.3.1.7	Endpunkt Schlaganfall unbekannter Ursache – RCT	86
4.3.1.3.1.8	Endpunkt Hämorrhagischer Schlaganfall – RCT	87
4.3.1.3.1.9	Endpunkt Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall – RCT	89
4.3.1.3.1.10	Endpunkt Zur Behinderung führender Schlaganfall – RCT	91
4.3.1.3.1.11	Endpunkt Tödlicher Schlaganfall – RCT	93
4.3.1.3.1.12	Endpunkt Systemische Embolie – RCT	94
4.3.1.3.1.13	Endpunkt Myokardinfarkt – RCT	96
4.3.1.3.1.14	Endpunkt Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache – RCT	98
4.3.1.3.1.15	Endpunkt ISTH größere Blutung – RCT	100
4.3.1.3.1.16	Endpunkt ISTH intrakranielle größere Blutung – RCT	102
4.3.1.3.1.17	Endpunkt ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal) – RCT	104
4.3.1.3.1.18	Endpunkt ISTH gastrointestinale größere Blutung – RCT	106
4.3.1.3.1.19	Endpunkt Tödliche Blutung – RCT	107
4.3.1.3.1.20	Endpunkt ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung – RCT	109
4.3.1.3.1.21	Endpunkt ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung – RCT	111
4.3.1.3.1.22	Endpunkt ISTH kleinere Blutung – RCT	112
4.3.1.3.1.23	Endpunkt Alle Blutungen – RCT	115
4.3.1.3.1.24	Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT	117
4.3.1.3.1.25	Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – RCT	119
4.3.1.3.1.26	Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) – RCT	121
4.3.1.3.1.27	Endpunkt Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität – RCT	123
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	126
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Gesamtmortalität	127
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Kardiovaskuläre Mortalität	131
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie	135
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Schlaganfall	140
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache	145
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Ischämischer Schlaganfall	149
4.3.1.3.2.7	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Schlaganfall unbekannter Ursache	153
4.3.1.3.2.8	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Hämorrhagischer Schlaganfall	156

4.3.1.3.2.9	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall	159
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Zur Behinderung führender Schlaganfall.....	163
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Tödlicher Schlaganfall.	166
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Systemische Embolie ...	170
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Myokardinfarkt	173
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache	176
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH größere Blutung..	180
4.3.1.3.2.7	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH intrakranielle größere Blutung	183
4.3.1.3.2.8	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)	186
4.3.1.3.2.9	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH größere gastrointestinale Blutung	189
4.3.1.3.2.10	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Tödliche Blutung	192
4.3.1.3.2.11	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung.....	195
4.3.1.3.2.12	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung	198
4.3.1.3.2.13	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH kleinere Blutung.	201
4.3.1.3.2.14	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Alle Blutung.....	204
4.3.1.3.2.15	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE).....	207
4.3.1.3.2.16	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	209
4.3.1.3.2.17	Subgruppenanalysen – RCT – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)	213
4.3.1.3.2.18	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität	217
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	220
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	230
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	230
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	231
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	231
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	231
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx>– indirekte Vergleiche aus RCT	232
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	234
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	234
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	235
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	235
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	236
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx>– nicht randomisierte vergleichende Studien.....	236

4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	237
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	237
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	237
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	238
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	238
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx>– weitere Untersuchungen	238
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	239
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	239
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	239
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	239
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	243
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	247
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	248
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	249
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	249
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	249
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	250
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	250
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	251
4.7	Referenzliste.....	251
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		254
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		256
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund		259
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien		260
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....		261
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....		262
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		278

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in die Nutzenbewertung	29
Tabelle 4-2: Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens nach IQWiG-Kriterien	35
Tabelle 4-3: Patientenrelevante Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden	40
Tabelle 4-4: Subgruppen, zu denen Ergebnisse dargestellt werden.....	48
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – AVERROES-Gesamtpopulation	59
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – AVERROES-Gesamtpopulation.....	62
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (randomisierte Patienten) – AVERROES-Gesamtpopulation	62
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (randomisierte Patienten) – Weitere Populationscharakteristika – AVERROES-Gesamtpopulation	63
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – AVERROES \leq 250 mg-ASS-Population.....	66
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (randomisierte Patienten) – AVERROES \leq 250 mg-ASS-Population	67
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (randomisierte Patienten) – Weitere Populationscharakteristika – AVERROES \leq 250 mg-ASS-Population	68
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtmortalität	73
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Endpunkt Kardiovaskuläre Mortalität	76
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Kardiovaskuläre Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Endpunkt Kardiovaskuläre Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie	78
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Endpunkt Schlaganfall	80
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schlaganfall in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Endpunkt Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Endpunkt Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache	82
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Endpunkt Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Endpunkt Ischämischer Schlaganfall	84
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Ischämischer Schlaganfall in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Endpunkt Ischämischer Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Endpunkt Schlaganfall unbekannter Ursache	86
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schlaganfall unbekannter Ursache in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Endpunkt Schlaganfall unbekannter Ursache aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Endpunkt Hämorrhagischer Schlaganfall	87
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Hämorrhagischer Schlaganfall in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Endpunkt Hämorrhagischer Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Endpunkt Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall	89

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Endpunkt Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Endpunkt Zur Behinderung führender Schlaganfall	91
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Zur Behinderung führender Schlaganfall in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt Zur Behinderung führender Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Endpunkt Tödlicher Schlaganfall	93
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Tödlicher Schlaganfall in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt Tödlicher Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Endpunkt Systemische Embolie	94
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Systemische Embolie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Endpunkt Systemische Embolie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Endpunkt Myokardinfarkt	96
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Myokardinfarkt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Endpunkt Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Endpunkt Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache	98
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkt Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-60: Operationalisierung von Endpunkt ISTH größere Blutung	100
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt ISTH größere Blutung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Endpunkt ISTH größere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-63: Operationalisierung von Endpunkt ISTH intrakranielle größere Blutung ..	102
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt ISTH intrakranielle größere Blutung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Endpunkt ISTH intrakranielle größere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-66: Operationalisierung von Endpunkt ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)	104
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Endpunkt ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-69: Operationalisierung von Endpunkt ISTH gastrointestinale größere Blutung	106
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt ISTH gastrointestinale größere Blutung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Endpunkt ISTH gastrointestinale größere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-72: Operationalisierung von Endpunkt Tödliche Blutung	107
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Tödliche Blutung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-74: Ergebnisse für für Endpunkt Tödliche Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-75: Operationalisierung von Endpunkt ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung	109
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Endpunkt ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-78: Operationalisierung von Endpunkt ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung	111
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Endpunkt ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-81: Operationalisierung von Endpunkt ISTH kleinere Blutung	112
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt ISTH kleinere Blutung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Endpunkt ISTH kleinere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-84: Operationalisierung von Endpunkt Alle Blutungen	115
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Alle Blutungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Endpunkt Alle Blutungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-87: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE)	117
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-90: Operationalisierung von Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	119
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-93: Operationalisierung von Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)	121
Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	121
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-96: Operationalisierung von Endpunkt Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität	123
Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Endpunkt Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Gesamtmortalität – Interaktions-p-Werte.....	127
Tabelle 4-100: Endpunkt Gesamtmortalität in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population).....	127
Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Kardiovaskuläre Mortalität – Interaktions-p-Werte	131
Tabelle 4-102: Endpunkt Kardiovaskuläre Mortalität in Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population).....	132
Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie – Interaktions-p-Werte	135
Tabelle 4-104: Endpunkt Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population).....	136

Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Schlaganfall – Interaktions-p-Werte	140
Tabelle 4-106: Endpunkt Schlaganfall in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)	141
Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache – Interaktions-p-Werte	145
Tabelle 4-108: Endpunkt Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)	146
Tabelle 4-109: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Ischämischer Schlaganfall – Interaktions-p-Werte	149
Tabelle 4-110: Endpunkt Ischämischer Schlaganfall in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)	150
Tabelle 4-111: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Schlaganfall unbekannter Ursache – Interaktions-p-Werte	153
Tabelle 4-112: Endpunkt Schlaganfall unbekannter Ursache in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)	153
Tabelle 4-113: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Hämorrhagischer Schlaganfall – Interaktions-p-Werte	156
Tabelle 4-114: Endpunkt Hämorrhagischer Schlaganfall in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)	156
Tabelle 4-115: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall – Interaktions-p-Werte	159
Tabelle 4-116: Endpunkt Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)	159
Tabelle 4-117: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Zur Behinderung führender Schlaganfall – Interaktions-p-Werte	163
Tabelle 4-118: Endpunkt Zur Behinderung führender Schlaganfall in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)	163
Tabelle 4-119: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Tödlicher Schlaganfall – Interaktions-p-Werte	166
Tabelle 4-120: Endpunkt Tödlicher Schlaganfall in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)	167
Tabelle 4-121: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Systemische Embolie – Interaktions-p-Werte	170
Tabelle 4-122: Endpunkt Systemische Embolie in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)	171
Tabelle 4-123: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Myokardinfarkt – Interaktions-p-Werte	173

Tabelle 4-124: Endpunkt Myokardinfarkt in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population).....	173
Tabelle 4-125: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache – Interaktions-p-Werte.....	176
Tabelle 4-126: Endpunkt Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)	177
Tabelle 4-127: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH größere Blutung – Interaktions-p-Werte	180
Tabelle 4-128: Endpunkt ISTH größere Blutung in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population).....	180
Tabelle 4-129: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH intrakranielle größere Blutung – Interaktions-p-Werte.....	183
Tabelle 4-130: Endpunkt ISTH intrakranielle größere Blutung in prädefinierten Subgruppen der Patienten der der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)	184
Tabelle 4-131: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal) – Interaktions-p-Werte.....	186
Tabelle 4-132: Endpunkt ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal) in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population).....	187
Tabelle 4-133: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH größere gastrointestinale Blutung – Interaktions-p-Werte.....	189
Tabelle 4-134: Endpunkt ISTH größere gastrointestinale Blutung in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)	189
Tabelle 4-135: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Tödliche Blutung – Interaktions-p-Werte.....	192
Tabelle 4-136: Endpunkt Tödliche Blutung in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population).....	192
Tabelle 4-137: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung – Interaktions-p-Werte.....	195
Tabelle 4-138: Endpunkt ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)	195
Tabelle 4-139: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung – Interaktions-p-Werte	198
Tabelle 4-140: Endpunkt ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung in prädefinierten Subgruppen der Patienten der der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)	199
Tabelle 4-141: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH kleinere Blutung – Interaktions-p-Werte	201
Tabelle 4-142: Endpunkt ISTH kleinere Blutung in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population).....	201

Tabelle 4-143: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Alle Blutungen – Interaktions-p-Werte	204
Tabelle 4-144: Endpunkt Alle Blutungen in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)	204
Tabelle 4-145: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – Interaktions-p-Werte	207
Tabelle 4-146: Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)	207
Tabelle 4-147: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Interaktions-p-Werte	209
Tabelle 4-148: Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)	210
Tabelle 4-149: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) – Interaktions-p-Werte	213
Tabelle 4-150: Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)	213
Tabelle 4-151: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität – Interaktions-p-Werte	217
Tabelle 4-152: Endpunkt Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)	218
Tabelle 4-153: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche – entfällt	232
Tabelle 4-154: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – entfällt	232
Tabelle 4-155: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>– entfällt	233
Tabelle 4-156: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx>in RCT für indirekte Vergleiche – entfällt	233
Tabelle 4-157: Ergebnisse für <Endpunkt xxx>aus RCT für indirekte Vergleiche – entfällt	233
Tabelle 4-158: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien – entfällt	235
Tabelle 4-159: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>– entfällt	236
Tabelle 4-160: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx>– nicht randomisierte vergleichende Studien – entfällt	236
Tabelle 4-161: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>– entfällt	238
Tabelle 4-162: Zusatznutzen von Apixaban nach Wahrscheinlichkeit und Ausmaß hinsichtlich aller patientenrelevanten Endpunkte	246

Tabelle 4-163: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	248
Tabelle 4-164: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens – entfällt.....	249
Tabelle 4-165: Abgeschlossene, laufende und abgebrochene Studien des zu bewertenden Arzneimittels Apixaban aus der Studienregistersuche in ClinicalTrials.gov.....	257
Tabelle 4-166: Abgeschlossene, laufende und abgebrochene Studien des zu bewertenden Arzneimittels Apixaban aus der Studienregistersuche in ICTRP	258
Tabelle 4-167 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel – entfällt	260
Tabelle 4-168 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel – entfällt.....	261
Tabelle 4-169 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AVERROES (CV185048).....	263
Tabelle 4-170 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AVERROES (CV185048).....	279

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – entfällt –.....	56
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx>aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel>versus <Vergleichstherapie>– entfällt	75

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARISTOTLE	Apixaban for Reduction In STroke and Other ThromboemboLic Events in Atrial Fibrillation
ASA	Acetylsalicylic acid
ASS	Acetylsalicylsäure
AVERROES	Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment
BMI	Body Mass Index
CHADS ₂ -Score	Congestive heart failure, hypertension, age, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte (Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
HR	Hazard Ratio
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MTC	Mixed Treatment Comparison
NVAF	Non-valvular atrial fibrillation (nicht-valvuläres Vorhofflimmern)
NYHA	New York Heart Association
RCT	Randomized Controlled Trial
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VKA	Vitamin-K-Antagonist
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Grundlage dieses Dossiers zur Nutzenbewertung ist die evidenzbasierte Medizin (EbM) und ihre Methodik zur Beantwortung einer medizinischen Fragestellung. Die Struktur orientiert sich dabei an den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (1).

Im Rahmen dieses Nutzendossiers wird dabei folgende medizinische Fragestellung untersucht:

Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen bei der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien mit der 2-mal täglichen oralen Gabe von 5 mg Apixaban (bzw. 2,5 mg Apixaban bei einer Untergruppe der Patienten) gegenüber der 1-mal täglichen oralen Gabe von 50 mg-250 mg Acetylsalicylsäure (ASS) (zweckmäßige Vergleichstherapie) bei erwachsenen Patienten mit NVAf und einem oder mehreren Risikofaktoren (s. o.), die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sind, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte?

Datenquellen

In zwei öffentlich zugänglichen Studienregistern (clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)) wurden alle klinischen Studien von Apixaban von zwei unabhängigen Reviewern am 30.07.2012 gesucht, eine Aktualisierung der Suche wurde am 21.11.2012 vorgenommen.

Es wurden ohne generelle Einschränkungen Studien zu Apixaban im Indikationsgebiet Vorhofflimmern gesucht. Die Bewertung erfolgte auf der Grundlage der Daten die anhand einer Re-Analyse der AVERROES-Studie ermittelt wurden. Diese Re-Analyse erfolgte aufgrund der Vorgabe des G-BA, nur diejenigen Patienten mit einer in der betrachteten Indikation zugelassenen Dosierung von ASS in die Nutzenbewertung einzubeziehen (AVERROES \leq 250 mg-ASS-Population).

Eine bibliographische Recherche war gemäß Verfo des G-BA nicht erforderlich, da keines der genannten Kriterien für die Notwendigkeit einer Suche erfüllt war.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Anhand definierter und begründeter Ein- und Ausschlusskriterien wurden diejenigen Studien identifiziert, die für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ASS relevant sind.

Folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt sein, damit die Studien in die Bewertung eingeschlossen wurden:

<u>Patientenpopulation</u>	Erwachsene mit NVAf und einem oder mehreren Risikofaktoren für Schlaganfall, die für eine VKA-Therapie geeignet sind
<u>Intervention</u>	Behandlung mit Apixaban 2-mal tägl. 5 mg oral (bzw. 2-mal tägl. 2,5 mg oral)
<u>Vergleichstherapie</u>	Behandlung mit ASS (1-mal täglich 50 mg-250 mg)
<u>Endpunkte</u>	Mindestens einer der in Abschnitt 4.2.1 aufgelisteten patientenrelevanten Endpunkte
<u>Studientyp</u>	Randomisierte, doppelblinde, kontrollierte klinische Phase-III-Studie
<u>Studiendauer</u>	Durchschnittliche Behandlungsdauer ≥ 1 Jahr
<u>Publikationstyp</u>	Studienbericht oder Vollpublikation

Bei Vorliegen eines der folgenden Ausschlusskriterien wurden Studien nicht in die Bewertung eingeschlossen:

<u>Patientenpopulation</u>	Patienten unter 18 Jahren, Schwangere oder stillende Frauen, Patienten mit valvulärem Vorhofflimmern, Patienten ohne jeglichen Risikofaktor, Patienten mit anderer Indikation als Vorhofflimmern, Patienten, die für eine VKA-Therapie geeignet sind
<u>Intervention</u>	Behandlung mit abweichenden Dosierungen von Apixaban oder gar keine Therapie mit Apixaban
<u>Vergleichstherapie</u>	Vom Einschlusskriterium abweichende oder keine Vergleichstherapie
<u>Endpunkte</u>	Keiner der in Abschnitt 4.2.1 aufgelisteten patientenrelevanten Endpunkte
<u>Studientyp</u>	Keine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte klinische Phase-III-Studie
<u>Studiendauer</u>	Durchschnittliche Behandlungsdauer < 1 Jahr
<u>Publikationstyp</u>	Kein Studienbericht oder Vollpublikation, Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation

Bei Studien, in denen die zweckmäßige Vergleichstherapie mit ASS nicht für alle Patienten die Behandlungsvorgaben gemäß Einschlusskriterien der Nutzenbewertung erfüllt (d. h. höhere Dosierung von ASS und ASS-Placebo als 250 mg pro Tag bei einem Teil der Patientenpopulation), werden diese Patienten aus den Auswertungen ausgeschlossen

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Gemäß den Vorgaben aus § 5 Verfo des G-BA vom 20.01.2011 (1) ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dann festgestellt, wenn die Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte nachgewiesen werden kann. Vorrangig sind für den Nachweis randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien nach internationalem Standard der EbM zu berücksichtigen, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind. Für die AVERROES-Studie liegt ein vollständiger Studienbericht vor, der die Kriterien des CONSORT-2010-Statements erfüllt.

Als patientenrelevante Endpunkte wurden identifiziert:

- Gesamtmortalität
- Kardiovaskuläre Mortalität
- Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie
- Schlaganfall
- Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache
- Ischämischer Schlaganfall
- Schlaganfall unbekannter Ursache
- Hämorrhagischer Schlaganfall
- Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall
- Zur Behinderung führender Schlaganfall
- Tödlicher Schlaganfall
- Systemische Embolie
- Myokardinfarkt
- Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache
- ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) größere Blutung
- ISTH intrakranielle größere Blutung
- ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)
- ISTH größere gastrointestinale Blutung
- Tödliche Blutung
- ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung
- ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung
- ISTH kleinere Blutung
- Alle Blutungen
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

- Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität

Im Anschluss an die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG (2).

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der AVERROES-Studie konnte die Ergebnissicherheit bei nachgewiesenem Zusatznutzen durchgehend als **Beleg** klassifiziert werden.

Die Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgte anhand der in Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (3) vorgegebenen Definition der Nutzenklassifizierung.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Ziel der Antikoagulation bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren ist die Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien. Zugleich ist es therapeutisches Ziel, das mit der Antikoagulation verbundene Risiko von Blutungskomplikationen so gering wie möglich zu halten.

Für Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit VKA sind, kommt anstelle der Antikoagulation lediglich die in den Leitlinien nachrangig empfohlene Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS zum Einsatz.

Die Messung der Erreichung der therapeutischen Ziele mit Apixaban im Vergleich zu ASS erfolgte in AVERROES durch den primären Wirksamkeitsendpunkt „Schlaganfall oder systemische Embolie“ sowie den primären Sicherheitsendpunkt „ISTH größere Blutung“.

Für die Wirksamkeitsendpunkte konnte Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ASS im direkten Vergleich seine Überlegenheit nachweisen.

Für den patientenrelevanten primären Wirksamkeitsendpunkt „Schlaganfall oder systemische Embolie“ konnte durch Apixaban für die betroffenen Patienten eine signifikante Risikoreduktion um 52,8% gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erzielt werden.

Diese bedeutsame Überlegenheit von Apixaban gegenüber ASS beruht sowohl auf der Risikoreduktion für den Schlaganfall um 50,9% als auch für systemische Embolien um 84,6%.

Die starke Reduktion des Schlaganfallrisikos durch Apixaban beruht insbesondere auf der signifikanten Risikoreduktion für den ischämischen Schlaganfall um 62,0%, während die Risikoreduktion von Schlaganfällen anderer Genese nicht statistisch signifikant beeinflusst

werden konnte. Zugleich konnte die Risiko von zur Behinderung führenden Schlaganfällen um 66,1% gesenkt werden.

Aufgrund dieser überragenden Wirksamkeit von Apixaban gegenüber ASS wurde die AVERROES-Studie nach der Zwischenanalyse aufgrund von im Studienprotokoll prädefinierten Abbruchkriterien vorzeitig beendet.

Trotz einer numerischen Senkung des relativen Risikos für die Gesamtmortalität um 16,6% konnte die Signifikanz hierzu in Folge nicht erreicht werden. Entsprechendes gilt für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ (numerische Senkung um 8,8%) und den Endpunkt „Tödlicher Schlaganfall“ (numerische Senkung um 19,2%).

In Bezug auf den primären Sicherheitsendpunkt „ISTH größere Blutung“ unterscheidet sich Apixaban nicht signifikant (numerischer Anstieg um 54,1%) gegenüber ASS.

Der Anstieg des Endpunktes „Alle Blutungen“ um 36,6% unter Apixaban ist insbesondere auf die Veränderung der Endpunkte „ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)“ um 92,0% auf insgesamt 1,05%/Jahr sowie „ISTH kleinere Blutung“ um 42,2% zurückzuführen.

In Bezug auf Blutungsereignisse ist ein geringfügig größerer Schaden unter Apixaban gegenüber ASS festzustellen, der sich auf kleinere und extrakranielle größere, insgesamt aber klinisch gut kontrollierbare Blutungen zurückführen lässt. Die therapeutisch nur schwer kontrollierbaren intrakraniellen Blutungen (numerische Absenkung um 1,1%) sind von diesem Anstieg ebenso wenig betroffen wie tödliche Blutungen (numerische Absenkung um 1,2%).

Bezüglich unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) konnte unter Apixaban eine signifikante Risikoreduktion um 9,7% bzw. 20,3% erzielt werden.

Auch gemessen an Therapieabbrüchen aufgrund UE konnte Apixaban mit einer signifikanten Senkung um 29,2% seine Überlegenheit gegenüber ASS nachweisen.

Die integrative Betrachtung wesentlicher patientenrelevanter Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte erfolgte durch einen Kombinationsendpunkt, der die Endpunkte Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität umfasst. In dieser Gesamtbetrachtung der für den klinischen Nutzen relevanten Endpunkte zeigt Apixaban eine signifikante Ereignissenkung um 27,0% gegenüber ASS.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban gegenüber ASS muss eine Abwägungsentscheidung zwischen Nutzen und Schaden vorgenommen werden. Hierbei ist

abzuwägen zwischen einer Zunahme klinisch gut kontrollierbarer Blutungsereignisse (Ausmaß: gering) auf der einen Seite und einer Senkung des Schlaganfallrisikos um 50,9% und einer Reduktion des Risikos für systemische Embolien um 84,6% (Ausmaß: erheblich). Angesichts der Schwere und Bedeutung der nutzbringenden patientenrelevanten Endpunkte ist der beschriebene Schaden als nachrangig anzusehen.

Aus vorhandenen Unterschieden bei einzelnen Subgruppen lässt sich kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Apixaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie profitieren. Vielmehr besteht wegen der Konsistenz der Ergebnisse über alle Subgruppen hinweg ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen für alle Patienten, die einer Schlaganfall-Prophylaxe bedürfen.

In der Gesamtschau ist das Ausmaß des Zusatznutzens daher nach den Kriterien der AM-NutzenV (3) als **erheblich** einzustufen, da gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens erzielt wird.

Dass AVERROES aufgrund prädefinierter Abbruchkriterien wegen überlegener Wirksamkeit vorzeitig beendet werden musste, unterstützt sowohl die Einstufung der Ergebnissicherheit als Beleg wie auch die Einstufung des Zusatznutzen als erheblich.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Apixaban ist in Deutschland zugelassen 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)“ (4), (5).

In diesem Dossier soll folgende Frage beantwortet werden:

Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen bei der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien mit der 2-mal täglichen oralen Gabe von 5 mg Apixaban (bzw. 2,5 mg Apixaban bei einer Untergruppe der Patienten) gegenüber der 1-mal täglichen oralen Gabe von 50 mg-250 mg Acetylsalicylsäure (ASS) (zweckmäßige Vergleichstherapie) bei erwachsenen Patienten mit NVAf und einem oder mehreren Risikofaktoren (s. o.), die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sind, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte?

Für den Einschluss relevanter Studien wurden folgende Kriterien ausgewählt:

Patientenpopulation

In die Bewertung wurden Studien mit Männern und Frauen im Alter von ≥ 50 Jahren mit NVAf und einem oder mehreren Risikofaktoren (s. o.) eingeschlossen, die eine Prophylaxe

von Schlaganfällen und systemischen Embolien benötigten, die ungeeignet für eine VKA-Therapie waren und die keine Kontraindikationen gegen Apixaban oder ASS aufwiesen. Im Folgenden sind die Kontraindikationen gemäß aktueller Fachinformation für den Einsatz von ASS (z. B. Aspirin® protect 100) (6) sowie Apixaban (ELIQUIS®) (4), (5) aufgeführt.

ASS darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen Acetylsalicylsäure, anderen Salicylaten oder einem der sonstigen Bestandteile von Aspirin protect 100 mg/-300 mg
- bei Asthmaanfällen in der Vergangenheit, die durch die Verabreichung von Salicylaten oder Substanzen mit ähnlicher Wirkung, insbesondere nichtsteroidalen Antiphlogistika ausgelöst wurden
- bei akuten gastrointestinalen Ulzera
- bei hämorrhagischer Diathese
- bei Leber- und Nierenversagen
- bei schwerer, nicht eingestellter Herzinsuffizienz
- in Kombination mit Methotrexat in einer Dosierung von 15 mg oder mehr pro Woche
- im letzten Trimenon der Schwangerschaft in einer Dosierung oberhalb von 150 mg Acetylsalicylsäure/Tag.

Apixaban darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- bei klinisch relevanter akuter Blutung.
- bei Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind
- bei Läsionen oder klinischen Situationen mit hohem Risiko einer schweren Blutung wie z. B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien
- bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z. B. unfraktionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie von oder auf Apixaban oder wenn unfraktioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen- oder arteriellen Katheters zu erhalten.

Darüber hinaus wurden schwangere und stillende Frauen nicht in die Studien eingeschlossen.

Intervention

Als Intervention ist in diesem Dossier eine Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit 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) mit Apixaban in der zugelassenen Dosierung anzusehen.

Vergleichstherapie

Als Vergleichstherapie ist in diesem Dossier eine Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit 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) mit ASS in der zugelassenen Dosierung von 1-mal täglich 50 mg-250 mg anzusehen. Dies entspricht den Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten, die ungeeignet für eine VKA-Therapie sind (7).

Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden aus den prädefinierten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkten definiert (Abschnitt 4.2.5.2) und in den identifizierten Studien überprüft:

- Gesamtmortalität
- Kardiovaskuläre Mortalität
- Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie
- Schlaganfall
- Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache
- Ischämischer Schlaganfall
- Schlaganfall unbekannter Ursache
- Hämorrhagischer Schlaganfall
- Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall
- Zur Behinderung führender Schlaganfall
- Tödlicher Schlaganfall
- Systemische Embolie
- Myokardinfarkt
- Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache
- ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) größere Blutung
- ISTH intrakranielle größere Blutung
- ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)
- ISTH größere gastrointestinale Blutung
- Tödliche Blutung

- ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung
- ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung
- ISTH kleinere Blutung
- Alle Blutungen
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
- Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität

Studientypen

Als Studientypen wurden ausschließlich methodisch hochwertige, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, klinische Studien (RCTs) zugelassen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um die Studien zu identifizieren, die für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Studienendpunkte sowie das Studiendesign; eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-1.

Population

Es wurden gemäß Zulassung von Apixaban (4), (5) Erwachsene ≥ 50 Jahre mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor für Schlaganfall eingeschlossen, die ungeeignet für eine VKA-Therapie sind. Als Risikofaktoren wurden Schlaganfall oder TIA in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahre, Bluthochdruck, Diabetes mellitus oder symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II) berücksichtigt.

Intervention und Vergleichstherapie

Als Intervention ist in diesem Dossier eine Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAF und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II) mit Apixaban in der zugelassenen Dosierung anzusehen.

Als Vergleichstherapie ist in diesem Dossier eine Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAF und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II) mit Acetylsalicylsäure (ASS) in der zugelassenen Dosierung von 1-mal täglich 50 mg-250 mg anzusehen. Dies entspricht den Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten, die ungeeignet für eine VKA-Therapie sind (7).

Endpunkte

Mindestens einer der in Abschnitt 4.2.1 definierten patientenrelevanten Endpunkte musste in den Studien untersucht worden sein.

Studientypen

Es wurden ausschließlich methodisch hochwertige, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte klinische Studien (RCTs) berücksichtigt. RCT bieten – nach Meta-Analysen und systematischen Reviews – die höchste Evidenz; ihre Ergebnisse sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet, sofern die Studien methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden.

Studiendauer

Da es sich bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern um eine chronische Erkrankung handelt, sollte die orale Antikoagulation dauerhaft erfolgen (4), (5). Als Studiendauer wurde daher eine durchschnittliche Behandlungsdauer der Patienten von mindestens 1 Jahr gewählt. Vor dem Hintergrund der gegebenen Indikation ist bei entsprechend großem Stichprobenumfang davon auszugehen, patientenrelevante Endpunkte zu beobachten wie indikationsbezogene Morbidität, Mortalität und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse.

Publikationstyp

Als Publikationstyp wurden nur Studien eingeschlossen, die als Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar waren und bei denen die Publikation den Kriterien des CONSORT Statements genügte. Studien, die sich noch in der Rekrutierungsphase befanden, wurden ebenso ausgeschlossen wie Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation.

Tabelle 4-1 fasst die Ein- und Ausschlusskriterien zusammen:

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in die Nutzenbewertung

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	Erwachsene mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren für Schlaganfall wie vorausgegangener Schlaganfall oder TIA, Alter ≥ 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II), die ungeeignet für eine VKA-Therapie sind	A1	<ul style="list-style-type: none"> ■ Patienten unter 18 Jahren ■ Schwangere oder stillende Frauen ■ Patienten mit valvulärem Vorhofflimmern ■ Patienten ohne jeglichen Risikofaktor ■ Patienten mit anderer Indikation als Vorhofflimmern ■ Patienten, die für eine VKA-Therapie geeignet sind
Intervention	E2	Behandlung mit Apixaban 2-mal tägl. 5 mg oral (bzw. 2-mal tägl. 2,5 mg oral bei einer Untergruppe der Patienten)	A2	Behandlung mit abweichenden Dosierungen von Apixaban oder gar keine Therapie mit Apixaban
Vergleichstherapie	E3	Behandlung mit ASS (1-mal täglich 50 mg-250 mg)	A3	Vom Einschlusskriterium abweichende oder keine Vergleichstherapie (Kontrollgruppe)
Endpunkte	E4	Mindestens einer der in Abschnitt 4.2.1 aufgelisteten patientenrelevanten Endpunkte	A4	Keiner der in Abschnitt 4.2.1 aufgelisteten patientenrelevanten Endpunkte
Studientyp	E5	Randomisierte, doppelblinde, kontrollierte klinische Phase-III-Studie (RCT)	A5	Keine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte klinische Phase-III-Studie (RCT)
Studiendauer	E6	Durchschnittliche Behandlungsdauer ≥ 1 Jahr	A6	Durchschnittliche Behandlungsdauer < 1 Jahr
Publikationstyp	E7	Studienbericht oder Vollpublikation	A7	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation ■ Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation

ASS = Acetylsalicylsäure; NYHA = New York Heart Association; RCT = Randomized Controlled Trial; TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Umgang mit Studien bei Teilerfüllung einzelner Einschlusskriterien für die Nutzenbewertung

Bei Studien, in denen die zweckmäßige Vergleichstherapie mit ASS nicht für alle Patienten die Behandlungsvorgaben gemäß Einschlusskriterien der Nutzenbewertung erfüllt (d. h. höhere Dosierung von ASS und ASS-Placebo als 250 mg pro Tag bei einem Teil der Patientenpopulation), werden diese Patienten aus den Auswertungen ausgeschlossen. Der Ausschluss basiert auf der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA (7). Weitere Einzelheiten zu den Auswertungen bei dieser ≤ 250 mg-ASS-Population für das vorliegende Dossier finden sich in Abschnitt 4.2.5.2 und in Abschnitt 4.2.5.5.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für die Identifizierung von relevanten Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens von Apixaban war keine bibliografische Literaturrecherche erforderlich. Denn in der Indikation „Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren für Schlaganfall, die ungeeignet für eine VKA-Therapie sind“ liegen keine Zulassungen vor, die mehr als zwölf Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Zudem wurden keine indirekten Vergleiche zur Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Es wurden daher keine bibliographischen Literaturrecherchen durchgeführt. Dieser Abschnitt enthält folglich keine Angaben, und Anhang 4-C bleibt ebenfalls leer.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Im Rahmen der Studienregistersuche wurden folgende öffentlich zugängliche Studienregister nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht:

- <http://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced>
Datenbank (ClinicalTrials.gov) der Zulassungsbehörde FDA, der Nationalen Medizinbibliothek und der National Institutes of Health in den USA. Die Suche wurde am 30.07.2012 durchgeführt und am 21.11.2012 wiederholt.
- <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Suchportal (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal) der WHO für klinische Studien. Die Suche wurde am 30.07.2012 durchgeführt und am 21.11.2012 wiederholt.

Eine Suche im Studienregister ClinicalStudyResults.org war nicht möglich, da dieses online nicht mehr zu erreichen ist.

Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer jeweils angepassten Suchstrategie durchgeführt. Es wurden keine generellen Einschränkungen (z. B. Jahreseinschränkungen oder Einschränkungen zur Studienphase) der Recherche zu Apixaban im Indikationsgebiet Vorhofflimmern vorgenommen. Detaillierte Angaben zum Datum der Suche, zur Suchstrategie und zu den Ergebnissen der Suche sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Suche wurde am 30.07.2012 durchgeführt und am 21.11.2012 wiederholt. Bei der wiederholten Suche am 21.11.2012 haben sich keine weiteren Treffer gegenüber der Recherche vom 30.07.2012 ergeben.

Eine Suche im Studienregister des pharmazeutischen Unternehmers war nicht notwendig, da alle klinischen Studien des pharmazeutischen Unternehmers in den genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern registriert sind (Verpflichtung des pU).

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die inhaltliche Selektion der gemäß Abschnitt 4.2.3.3 (Studienregister-Recherche) identifizierten Studien wurde unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien anhand von Titel und Abstracts unabhängig von zwei Reviewern selektiert. Diskrepanzen kamen nicht zustande und wären ggf. durch Diskussion oder das Hinzuziehen eines dritten Reviewers aufgelöst worden. Titel und Abstracts waren in allen Fällen so eindeutig, dass der nächste Selektionsschritt – die Sichtung der Volltexte – nicht erforderlich war. Die selektierten Studien wurden mit den Studien des pharmazeutischen Unternehmers abgeglichen; wären über die Studienregisterrecherche weitere, bisher nicht

berücksichtigte Studien identifiziert worden, wären diese mit den Studien des pharmazeutischen Unternehmers in einen Studienpool zusammengeführt worden.

Ergebnisse für Abschnitt 4.2.3.2 (bibliografische Literaturrecherche) können nicht berichtet werden, da eine bibliographische Literaturrecherche zu Apixaban nicht erforderlich war.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-G):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die eingesetzte Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotenzials entsprach den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Diskrepanzen kamen nicht zustande und wären sonst durch Diskussion oder das Hinzuziehen eines dritten Reviewers aufgelöst worden.

Die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse wurden für jede eingeschlossene Studie und jeden patientenrelevanten Endpunkt separat beurteilt, wobei endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte gemäß den Vorgaben und den Bewertungsbögen in Anhang 4-G systematisch extrahiert und bewertet wurden.

Für die Bewertung eines Endpunktes wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend auf Studienebene anhand der unter A im grauen Kasten aufgeführten Kriterien entweder als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Falls bereits diese Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den betreffenden Endpunkt ebenfalls als „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter B im grauen Kasten aufgeführten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Im Fall der Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wurden die Daten nicht aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Vielmehr wurde eine derartige Klassifizierung zur Diskussion heterogener Studienergebnisse und zur Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise herangezogen.

Im Anschluss an die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit erfolgte die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG (2).

Zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene wurden folgende Kategorien gemäß IQWiG herangezogen (2):

- *Hohe Ergebnissicherheit:* Ergebnis einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial.
- *Mäßige Ergebnissicherheit:* Ergebnis einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial.
- *Geringe Ergebnissicherheit:* Ergebnis einer nicht randomisiert vergleichenden Studie.

Die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt erfolgte auf Basis der Anforderungen des IQWiG (2).

Tabelle 4-2: Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens nach IQWiG-Kriterien

Aussage (Wahrscheinlichkeit)	Anforderung		
	Anzahl der Studien	Ergebnissicherheit	Effekt
Beleg	≥2	Mehrheitlich hoch	Gleichgerichtet ^a
Hinweis	≥2	Mehrheitlich mäßig	Gleichgerichtet ^a
	1	Hoch	Statistisch signifikant
Anhaltspunkt	≥2	Mehrheitlich gering	Gleichgerichtet ^a
	1	Mäßig	Statistisch signifikant

a: Erläuterung des Begriffs im nachfolgenden Text.

Wenn mehrere Studien für eine Fragestellung vorlagen, waren gleichgerichtete Effekte (Konsistenz der Ergebnisse) notwendige Voraussetzung für die Ableitung von Belegen, Hinweisen und Anhaltspunkten. Gleichgerichtete Effekte lagen zum einen dann vor, falls eine quantitative Zusammenfassung sinnvoll war und die Meta-Analyse der Studien einen statistisch signifikanten Effekt zeigte. Falls eine Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar war, lagen gleichgerichtete Effekte dann vor, falls im Rahmen einer qualitativen Zusammenfassung die Effektrichtung des Großteils der Studien dieselbe war und die Effekte dieser Studien mehrheitlich statistisch signifikant waren. Regelhaft bedeutet „der Großteil der Studien“, dass diese Studien in einer Meta-Analyse ein Gesamtgewicht von mindestens 80% aufwiesen. Der Begriff „mehrheitlich“ war analog als Gesamtgewicht von mindestens 50% zu verstehen.

Wenn nur eine Studie für eine Fragestellung zur Verfügung stand, wurden für die Ableitung eines Nutzenbelegs besondere Anforderungen an diese Studie und ihre Ergebnisse analog zur European Medicines Agency (EMA) gestellt (8). Die Ableitung eines Nutzenbelegs aus nur einer Studie wurde bereits bei der Nutzenbewertung von Ticagrelor durch das IQWiG aufgrund der besonderen Güte (Design und Größe) der betreffenden Studie bestätigt (9).

Bei der Ableitung eines Nutzenbelegs aus einer Studie wurden neben der Größe der betreffenden Studie folgende Aspekte (9):

- Interne Validität (keine Anzeichen potenzieller Verzerrung).

- Externe Validität (Studienpopulation entspricht den zu behandelnden Patienten).
- Klinische Relevanz (Effektgröße).
- Ausmaß statistischer Signifikanz (z. B. Lage der Konfidenzintervalle).
- Datenqualität.
- Interne Konsistenz (gleichartige Effekte in allen vorab definierten Subgruppen bei allen wichtigen Endpunkten).
- Kein dominierender Zentrumseffekt (weder bei Probandenzahl noch bei Effektgröße).
- Plausibilität der überprüften Hypothese.

Zusätzlich zu den oben genannten Aspekten erfolgte die Ableitung eines Nutzenbelegs aus einer Studie, wenn diese Studie nach geplanter Interimsanalyse aufgrund von im Studienprotokoll prädefinierten Abbruchkriterien vorzeitig aufgrund Überlegenheit beendet wurde.

Wenn keine der Anforderungen für Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt erfüllt wurde, erfolgte die Klassifizierung bei dem jeweiligen patientenrelevanten Endpunkt als kein nachgewiesener Zusatznutzen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studie in Abschnitt 4.3.1 im Unterabschnitt 4.3.1.2 und den zugehörigen Anhängen erfolgte auf Basis der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements sowie der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart. Daher wurden die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Zu folgenden Patientencharakteristika in der eingeschlossenen Studie werden Ergebnisse dargestellt:

- per 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) dokumentiertes permanentes, persistierendes oder paroxysmales Vorhofflimmern (NVAF) am Screeningtag oder, wenn kein NVAF beim Screening vorlag, dokumentiertes NVAF in den sechs Monaten vor Einschluss in die Studie und jeweils mit einem oder mehreren Risikofaktoren für Schlaganfall wie
 - Schlaganfall oder TIA in der Anamnese
 - Alter ≥ 75 Jahre
 - behandlungsbedürftiger Bluthochdruck
 - Diabetes mellitus
 - symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II) bei Studieneinschluss
 - dokumentierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 35\%$ in den sechs Monaten vor Studieneinschluss
 - dokumentierte periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Erwachsene (Männer und Frauen ≥ 50 Jahre)

- Patient erhält aktuell keine VKA-Therapie aus einem der folgenden Gründe:
 - Vorausgegangene VKA-Therapie ist *nachgewiesenermaßen* ungeeignet und wurde daher abgebrochen (z. B. schlechte Antikoagulationskontrolle; unerwünschte Ereignisse, insbesondere Blutungen; Notwendigkeit anderer Medikationen, die ein Interaktionspotenzial mit VKA aufweisen; Patient kann sich nicht oder will sich nicht an die ärztlichen Anweisungen zur VKA-Dosierung oder zur INR-Messung halten)
 - VKA-Therapie ist *erwarteterweise* ungeeignet und wurde deshalb vorher auch nicht durchgeführt (z. B. es ist unwahrscheinlich, dass sich der Patient an die ärztlichen Anweisungen zur VKA-Dosierung oder zur INR-Messung hält; Notwendigkeit anderer Medikationen, die ein Interaktionspotenzial mit VKA aufweisen; es ist unwahrscheinlich, dass sich der Patient an Einschränkungen bei Alkohol, Ernährung oder freiverkäuflichen Medikamenten hält; mit VKA-Therapie verbundenes Risiko wird vom Arzt höher eingeschätzt als das Risiko von Schlaganfall oder systemischer Embolie; Patient verweigert die Einnahme von VKA)
- Subgruppen: Patientencharakteristika nach folgenden Eigenschaften (weitere Einzelheiten vgl. Abschnitt 4.2.5.5):
 - vorausgegangene VKA-Therapie (ja / nein)
 - ungeeignet für VKA-Therapie (nachgewiesen / erwartet)
 - Grund ungeeignet für VKA-Therapie (Patient verweigerte VKA als einziger Grund / CHADS₂-Score = 1 und Arzt empfiehlt keinen VKA als einziger Grund / alle anderen Gründe)
 - Apixaban-Dosis (2-mal tgl. 2,5 mg / 2-mal tgl. 5 mg)
 - ASS-Dosis (1-mal tgl. 81 mg / 1-mal tgl. 162 mg / 1-mal tgl. 243 mg)
 - geographische Region (Nordamerika / Lateinamerika / Europa / Asien/Pazifischer Raum)
 - Alter (<65 Jahre / 65-<75 Jahre / ≥75 Jahre)
 - Geschlecht (Männer / Frauen)
 - Ethnie (weiß / schwarz oder afroamerikanisch / asiatisch / andere)
 - Volkszugehörigkeit (lateinamerikanisch / nicht lateinamerikanisch)
 - Gewicht (≤60 kg / >60 kg)
 - Body Mass Index (BMI) (≤28 kg/m² / >28-33 kg/m² / >33 kg/m²)
 - Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung gemäß berechneter Kreatinin-Clearance (schwer oder moderat [≤50 ml/min] / mild [>50-80 ml/min] / keine [>80 ml/min])
 - Anzahl Risikofaktoren (≤1 / ≥2)
 - CHADS₂-Score (≤1 / 2 / ≥3)
 - vorausgegangener Schlaganfall oder TIA (ja / nein)
 - Alter ≥75 Jahre (ja / nein)
 - Diabetes mellitus (ja / nein)
 - behandlungsbedürftiger Bluthochdruck (ja / nein)

- Herzinsuffizienz (ja / nein)

Endpunkte

Die patientenrelevanten Endpunkte in der eingeschlossenen Studie, zu denen Ergebnisse dargestellt werden, sind in Tabelle 4-3 zusammen aufgeführt mit einer Kurzbegründung. Weiterführende Erläuterungen finden sich im nachfolgenden Text. Die aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte umfassen die Aspekte „Verlängerung des Überlebens“ (Kategorie Mortalität), „Verbesserung des Gesundheitszustands“ (Kategorie Morbidität) sowie „Verringerung von Nebenwirkungen“ (Kategorie Nebenwirkungen) gemäß AM-NutzenV (3).

Endpunkte zu den Aspekten „Verkürzung der Krankheitsdauer“ sowie „Verbesserung der Lebensqualität“ sind in der eingeschlossenen Studie nicht untersucht worden.

Tabelle 4-3: Patientenrelevante Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden

Prädefinierter Studienendpunkt	Kurzbeurteilung für die Aufnahme als patientenrelevanten Endpunkt nach Kategorie		
	Mortalität	Morbidität	Nebenwirkungen
Gesamtmortalität	X		
Kardiovaskuläre Mortalität	X		
Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie		X	
Schlaganfall		X	
Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache		X	
Ischämischer Schlaganfall		X	
Schlaganfall unbekannter Ursache		X	
Hämorrhagischer Schlaganfall		X	
Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall	X	X	
Zur Behinderung führender Schlaganfall		X	
Tödlicher Schlaganfall	X		
Systemische Embolie		X	
Myokardinfarkt		X	
Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache		X	
ISTH größere Blutung			X
ISTH intrakranielle größere Blutung			X
ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)			X
ISTH größere gastrointestinale Blutung			X
Tödliche Blutung			X
ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung			X
ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung			X
ISTH kleinere Blutung			X
Alle Blutungen			X
Unerwünschte Ereignisse (UE)			X
Schwerwiegende UE (SUE)			X
Therapieabbruch wegen UE			X
Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder	X	X	X

Gesamtmortalität			
ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis (10).			

Begründung der Patientenrelevanz der Endpunkte

Vorhofflimmern führt zu erhöhter Mortalität, ist insbesondere ein bedeutsamer Risikofaktor für Schlaganfall und andere thromboembolische Ereignisse und ist mit häufigen Krankenhauseinweisungen verbunden (11), (12). Hauptziele der Antikoagulationsbehandlung bestehen daher gemäß den aktuellen ESC-Leitlinien in der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien sowie der Reduktion der Mortalität (11), (12).

Die Endpunkte „Gesamtmortalität“, „Kardiovaskuläre Mortalität“, sowie „Tödlicher Schlaganfall“ sind jeweils der Kategorie „Mortalität“ zuzuordnen (Tabelle 4-3) und sind daher gemäß AM-NutzenV (3) patientenrelevante Endpunkte, da ihre Reduktion zur Verlängerung des Überlebens führt.

Der Endpunkt „Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall“ ist den Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zuzuordnen (Tabelle 4-3) und ist daher gemäß AM-NutzenV (3) ein patientenrelevanter Endpunkt, da seine Reduktion zur Verlängerung des Überlebens und zur Verbesserung des Gesundheitszustands führt.

Die Endpunkte „Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie“, „Schlaganfall“, „Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache“, „Ischämischer Schlaganfall“, „Schlaganfall unbekannter Ursache“, „Hämorrhagischer Schlaganfall“, „Zur Behinderung führender Schlaganfall“, „Systemische Embolie“, „Myokardinfarkt“ sowie „Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache“ sind jeweils der Kategorie „Morbidität“ zuzuordnen (Tabelle 4-3). Diese Endpunkte sind daher gemäß AM-NutzenV (3) patientenrelevante Endpunkte, da ihre Reduktion zur Verbesserung des Gesundheitszustands führt.

Alle bisher verfügbaren Antikoagulanzen verstärken aufgrund ihres Wirkungsmechanismus die Blutungsneigung. Die weitestgehende Vermeidung von Blutungen und damit verbundener Komplikationen ist daher ebenfalls ein Therapieziel bei der Antikoagulationsbehandlung zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern (11), (12). Die Endpunkte „ISTH größere Blutung“, „ISTH intrakranielle größere Blutung“, „ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)“, „ISTH größere gastrointestinale Blutung“, „Tödliche Blutung“, „ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung“, „ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung“, „ISTH kleinere Blutung“ sowie „Alle Blutungen“ sind jeweils der Kategorie „Nebenwirkungen“ zuzuordnen (Tabelle 4-3). Diese Endpunkte sind daher gemäß AM-NutzenV (3) patientenrelevante Endpunkte, da ihre Reduktion zur Verringerung von Nebenwirkungen führt.

Die Berücksichtigung unerwünschter Ereignisse (UE) dient der Gesamtschau von Zusatznutzen- und Schadensaspekten im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Die Gesamtrate von UE („Unerwünschte Ereignisse (UE)“) ist patientenrelevant, da es insbesondere bei neuen Arzneimitteln wichtig ist, möglichst frühzeitig Signale zur Verträglichkeit zu identifizieren. Schwerwiegende UE (SUE) sind in der s-Verordnung definiert (13) und haben immer Patientenrelevanz. Der dauerhafte Therapieabbruch einer Medikation wegen UE ist immer mit einem erheblichen Mehraufwand durch Therapieumstellung verbunden und betrifft den Patienten unmittelbar. Die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse (UE)“, „Schwerwiegende UE (SUE)“ sowie „Therapieabbruch wegen UE“ sind jeweils der Kategorie „Nebenwirkungen“ zuzuordnen (Tabelle 4-3). Diese Endpunkte sind daher gemäß AM-NutzenV (3) patientenrelevante Endpunkte, da ihre Reduktion zur Verringerung von Nebenwirkungen führt.

Der Endpunkt „Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität“ ist den Kategorien „Mortalität“, „Morbidität“ und „Nebenwirkungen“ zuzuordnen (Tabelle 4-3). Dieser Endpunkt ist daher gemäß AM-NutzenV (3) ein patientenrelevanter Endpunkt, da seine Reduktion die integrative Betrachtung der Verlängerung des Überlebens, der Verbesserung des Gesundheitszustands und der Verringerung von Nebenwirkungen erlaubt.

Validität der Endpunkte

Die hohe Validität der eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte beruht auf mehreren Aspekten. Zum einen weisen die Endpunkte direkte Patientenrelevanz auf (Tabelle 4-3); es wurden keine Surrogatendpunkte verwendet. Zum anderen wurden sie mit objektiven Methoden diagnostiziert, die im Studienprotokoll definiert waren, und im Anschluss vom unabhängigen zentralen Adjudication Committee (Clinical Event Committee) unter Beteiligung eines externen Schlaganfall-Komitees auf der Basis von verblindeten klinischen Daten abschließend beurteilt (14). Nur adjudizierte Endpunkte wurden in der abschließenden Analyse berücksichtigt (14). Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte findet sich im jeweiligen Unterabschnitt von Abschnitt 4.3.1.3.1. Des Weiteren spricht das durchweg niedrige Verzerrungspotenzial (siehe jeweiligen Unterabschnitt von Abschnitt 4.3.1.3.1) ebenfalls für eine hohe Validität der eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte. Über diese grundsätzlichen Aspekte hinaus werden im Folgenden für einzelne Endpunkte weitere Validitätsaspekte beschrieben.

Der patientenrelevante Endpunkt „Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie“ wird als valide angesehen, da er die Komplikationen von Vorhofflimmern in Form von Schlaganfall und anderen thromboembolischen Ereignissen (11), (12) in gemeinsamer Betrachtung repräsentiert. Dieser Kombinationsendpunkt war der vorab definierte primäre Wirksamkeitsendpunkt in der eingeschlossenen Studie (15) und wird auch zukünftig von der EMA als solcher für entsprechende Zulassungsstudien empfohlen (16). Darüber hinaus sind die Komponenten von ähnlicher „Schwere“ (2), und die Gegenüberstellung der Ergebnisse erfolgt auch zu den Einzelkomponenten „Schlaganfall“ sowie „Systemische Embolie“ (Tabelle 4-3).

Der patientenrelevante Endpunkt „Zur Behinderung führender Schlaganfall“ wird als valide angesehen, da Behinderung nach Schlaganfall in der eingeschlossenen Studie (14) mit einer validierten Skala beurteilt wurde, der modifizierten Rankin-Skala (17), (18), (16). Ein zur Behinderung führender Schlaganfall ist durch einen Scorewert von 3-5 auf der modifizierten Rankin-Skala definiert, ein nicht zur Behinderung führender Schlaganfall durch einen Scorewert von 0-2 (17), (18), (16). Ein tödlicher Schlaganfall hat definitionsgemäß einen Scorewert von 6 auf der modifizierten Rankin-Skala (17), (18). Der Kombinationsendpunkt „Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall“ wird ebenfalls als valide angesehen, weil die Komponenten von ähnlicher „Schwere“ sind (2) und die Gegenüberstellung der Ergebnisse auch zu den Einzelkomponenten „Zur Behinderung führender Schlaganfall“ sowie „Tödlicher Schlaganfall“ erfolgt (Tabelle 4-3).

Der patientenrelevante Endpunkt „Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache“ wird als valide angesehen, da er Komplikationen von Vorhofflimmern in Form von häufigen Krankenhauseinweisungen (11) beschreibt. Dieser Endpunkt war im Studienprotokoll vorab definiert und umfasste stationäre nicht-chirurgische und chirurgische Behandlungen von kardiovaskulären Anlässen einschließlich der definierten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte, die gemäß Krankenhauseinweisungsbericht zu dokumentieren waren (14).

Die Validität der patientenrelevanten Blutungsendpunkte (Tabelle 4-3) gründet auf der Definition gemäß International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) bei nicht-chirurgischen Patienten mit Akutbehandlung von Thromboembolien oder mit Langzeitprophylaxe von Thromboembolien wie z. B. im vorliegenden Fall von Vorhofflimmern (10). Der Endpunkt „ISTH größere Blutung“ war der vorab definierte primäre Sicherheitsendpunkt und die Endpunkte „ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ sowie „Alle Blutungen“ waren vorab definierte sekundäre Sicherheitsendpunkte in der eingeschlossenen Studie (14). Der Kombinationsendpunkt „ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ wird auch deshalb als valide angesehen, weil die Komponenten von ähnlicher „Schwere“ sind (2) und die Gegenüberstellung der Ergebnisse auch zu den Einzelkomponenten „ISTH größere Blutung“ sowie „ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung“ erfolgt (Tabelle 4-3).

Der patientenrelevante Endpunkt „Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität“ wird als valide angesehen, da er die Komplikationen von Vorhofflimmern in Form von Schlaganfall und anderen thromboembolischen Ereignissen sowie erhöhter Gesamtmortalität (11), (12) einerseits und die möglichen Komplikation einer Antikoagulationsbehandlung (Blutungen) andererseits (11), (12) in gemeinsamer Betrachtung repräsentiert. Dieser Kombinationsendpunkt war ein vorab definierter sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der eingeschlossenen Studie (14). Die Komponenten sind von ähnlicher „Schwere“ (2), und die Gegenüberstellung der Ergebnisse erfolgt auch zu den Einzelkomponenten „Schlaganfall“, „Systemische Embolie“, „ISTH größere Blutung“ sowie „Gesamtmortalität“ (Tabelle 4-3).

Statistische Analyse

In AVERROES erhielten die Patienten 1-mal täglich 81 mg ASS, 1-mal täglich 162 mg ASS, 1-mal täglich 243 mg ASS oder 1-mal täglich 324 mg ASS bzw. analog ASS-Placebo nach Ermessen des behandelnden Arztes (14). Gemäß Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ASS in der für vorliegende Indikation zugelassenen Dosierung von 1-mal täglich 50 mg-250 mg) durch den G-BA (7), sind daher für das vorliegende Dossier solche Patienten aus den Auswertungen ausgeschlossen worden, die eine höhere Dosis als 1-mal täglich 250 mg ASS erhielten. Aus der AVERROES-Gesamtpopulation (14) wurden daher explizit diejenigen Patienten ausgeschlossen, die 1-mal täglich 324 mg ASS bzw. 324 mg ASS-Placebo erhielten. Von der AVERROES-Gesamtpopulation mit 5598 randomisierten Patienten insgesamt (2807 Patienten mit Apixaban versus 2791 Patienten mit ASS) wurden demnach 5203 randomisierte Patienten (2607 Patienten mit Apixaban versus 2596 Patienten mit ASS) in die vorliegenden Auswertungen eingeschlossen (15).

Für die in die Auswertung eingeschlossene AVERROES ≤ 250 mg-ASS-Population mussten für alle aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte (Tabelle 4-3) gesonderte Analysen durchgeführt werden. Dazu wurden die folgenden statistischen Verfahren herangezogen, wie sie im Studienbericht beschrieben sind und für die AVERROES-Gesamtpopulation verwendet wurden (14).

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Hazard Ratios (HR) von Apixaban versus ASS mit zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen (KI) im Rahmen eines proportionalen Hazardmodells nach Cox ermittelt. Das Modell schloss die Behandlungsgruppe als Kovariate ein. Zum Test auf Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurde der Log-Rang-Test zum nominalen zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt (14, 15).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurde nur ein RCT von Apixaban versus zweckmäßige Vergleichstherapie (ASS) identifiziert und für das vorliegende Dossier gesondert ausgewertet (AVERROES ≤ 250 mg-ASS-Population). Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. *Analysing data and undertaking meta-analyses*. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. *Measuring inconsistency in meta-analyses*. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt, da nur ein RCT von Apixaban versus zweckmäßige Vergleichstherapie (ASS) vorlag, der für das vorliegende Dossier gesondert ausgewertet wurde (AVERROES \leq 250 mg-ASS-Population).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie

etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen sind in Tabelle 4-4 aufgeführt. Eine Subgruppenanalyse wurde post hoc (a) durchgeführt. Die 19 a priori geplanten (a) Subgruppenanalysen in der AVERROES-Gesamtpopulation (14) wurden ebenfalls für die AVERROES \leq 250 mg-ASS-Population durchgeführt (15).

Tabelle 4-4: Subgruppen, zu denen Ergebnisse dargestellt werden

Gruppierende Variable	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)
Vorausgegangene VKA-Therapie ^a	Ja Nein
Ungeeignet für VKA-Therapie ^b	Nachgewiesen Erwartet
Grund ungeeignet für VKA-Therapie ^b	Patient verweigerte VKA (einziger Grund) CHADS ₂ = 1 und Arzt empfiehlt keinen VKA (einziger Grund) Alle anderen Gründe
Apixaban-Dosis ^b	2-mal tgl. 2,5 mg 2-mal tgl. 5 mg
ASS-Dosis ^b	1-mal tgl. 81 mg 1-mal tgl. 162 mg 1-mal tgl. 243 mg
Geographische Region ^b	Nordamerika Lateinamerika Europa Asien/Pazifischer Raum
Alter ^b	<65 Jahre 65-<75 Jahre ≥75 Jahre
Geschlecht ^b	Männer Frauen
Ethnie ^b	Weiß Schwarz oder Afroamerikaner Asiatisch Andere
Volkszugehörigkeit ^b	Lateinamerikanisch Nicht lateinamerikanisch
Gewicht ^b	≤60 kg >60 kg
Body Mass Index ^b	≤28 kg/m ² >28-33 kg/m ² >33 kg/m ²
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung ^b (berechnete Kreatinin-Clearance)	Schwer oder moderat (≤50 ml/min) Mild (>50-80 ml/min) Keine (>80 ml/min)
Anzahl Risikofaktoren ^b	≤1 ≥2
CHADS ₂ -Score ^b	≤1 2

	≥3
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA ^b	Ja Nein
Alter ≥75 Jahre ^b	Ja Nein
Diabetes mellitus ^b	Ja Nein
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck ^b	Ja Nein
Herzinsuffizienz ^b	Ja Nein
<p>a: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung.</p> <p>b: A priori geplante und in der AVERROES-Gesamtpopulation durchgeführte Subgruppenanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt (Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie), für den primären Sicherheitsendpunkt (ISTH größere Blutung) sowie jeweils für die sekundären Sicherheitsendpunkte (Kombinationsendpunkt: ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung; alle Blutungen) (14).</p> <p>ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS₂-Score = Congestive heart failure, hypertension, age, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte (Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern); ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis; TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.</p>	

Gemäß den Empfehlungen des G-BA wurden die in Tabelle 4-4 aufgeführten 20 Subgruppenanalysen für jeden der 27 als patientenrelevant identifizierten Endpunkte (Tabelle 4-3) in der AVERROES ≤250 mg-ASS-Population durchgeführt (15). Damit ergibt sich eine Gesamtzahl von 540 Subgruppenanalysen.

Statistische Analyse

Für den Vergleich der beiden Behandlungen innerhalb von Subgruppen der Patienten wurden folgende Methoden verwendet. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden die Hazard Ratios (HR) von Apixaban versus ASS mit zweiseitigen 95%-KI im Rahmen eines proportionalen Hazardmodells nach Cox mit Termen für die Behandlungsgruppe ermittelt. Zur Untersuchung von heterogenen Behandlungseffekten innerhalb von Subgruppen der Patienten wurden Interaktionstests zwischen der Behandlung und der gruppierenden Variable durchgeführt. Dazu wurde der Chi-Quadrat-Test nach Wald auf Interaktion im proportionalen Hazardmodell nach Cox verwendet, das Terme für Behandlungsgruppe, gruppierende Variable und Interaktion von Behandlung mit gruppierender Variable enthielt (14). Ein Interaktions-p-Wert von <0,2 wurde gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG (2) als Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Gruppen angesehen.

Darstellung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden in Form von Tabellen dargestellt. Pro patientenrelevanten Endpunkt werden zunächst die Interaktions-p-Werte bei allen Subgruppen

aufgeführt. Im Anschluss daran werden jeweils pro Endpunkt die Ergebnisse für alle Patienten, für die Subgruppen „Alter“, „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie für solche Subgruppen dargestellt, bei denen der Interaktionstest einen p-Wert von <0,2 ergab.

Die Abbildungen zu den Forest Plots der Subgruppenanalysen pro patientenrelevanten Endpunkt finden sich in Modul 5 (Anlagen).

Interpretation der Ergebnisse

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Studienebene wurde eine Reihe von Limitationen (2) berücksichtigt. So konnten die Ergebnisse aufgrund der Vielzahl der Interaktionstests nicht konfirmatorisch interpretiert werden, da nicht für multiples Testen adjustiert wurde und somit eine hohe Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (falsch positive Ergebnisse) vorlag. Rechnerisch ergibt sich für 27 Endpunkte und je 20 Subgruppen eine Anzahl von insgesamt 540 Interaktionstests. Ein p-Wert von 0,2 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 20% behaftet. Dies bedeutet bei 540 durchgeführten Interaktionstest, dass 108 falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind (Nullhypothese, dass keine Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt). Ein p-Wert von 0,05 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% behaftet. Dies bedeutet bei 540 durchgeführten Interaktionstest, dass 27 falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind (Nullhypothese, dass keine Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt).

Des Weiteren war die eingeschlossene RCT nicht dahingehend gepowert, um Überlegenheit von Apixaban versus ASS in den Subgruppen aufzudecken (14). Die Ableitung von Aussagen aus den Effekten, die in der Gesamtgruppe beobachtet wurden, erfolgte daher unter gleichzeitiger Berücksichtigung von Hinweisen aus Interaktionstests und deren Limitationen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

„Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es liegt eine methodisch hochwertige RCT mit großem Stichprobenumfang (N = 5598 Patienten insgesamt) von Apixaban (N = 2807) versus ASS (N = 2791) vor. Davon wurden insgesamt 5203 Patienten (2607 Patienten mit Apixaban versus 2596 Patienten mit 1-mal täglich 50 mg-250 mg ASS) oder 92,94% der RCT-Gesamtpopulation in die Auswertungen einbezogen, da sie alle Kriterien der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (1-mal täglich 50 mg-250 mg ASS) erfüllten. Daher wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Nr. 1 Studie CV185048 Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment: A Randomized Double-Blind Trial (AVERROES)	ja	Doppelblinde Phase der Studie abgeschlossen Offene Verlängerungsstudie (LTOLE) laufend, in der alle geeigneten Patienten open-label Apixaban erhalten	1,1 Jahre	Apixaban oral 5 mg 2-mal tgl. (oder 2,5 mg 2-mal tgl. bei ausgewählten Patienten) + ASS-Placebo oral ASS Tablette 81 mg 1, 2, 3, oder 4 Tabletten 1-mal tgl. + Apixaban-Placebo oral
Nr. 2 Studie CV185030 A Phase 3, Active (Warfarin) Controlled, Randomized, Double-blind, Parallel Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apixaban in Preventing Stroke and Systemic Embolism in Subjects with Non-valvular Atrial Fibrillation (ARISTOTLE)	ja	abgeschlossen	1,7 Jahre	Apixaban oral 5 mg 2-mal tgl. (oder 2,5 mg 2-mal tgl. bei ausgewählten Patienten) + Warfarin-Placebo oral Warfarin oral für INR-Zielbereich von 2,0-3,0 + Apixaban-Placebo oral
Nr. 3 Studie B0661003 (CV185067) A Phase 2b, Randomized, Partially Blind (Open Label Warfarin), Active-Controlled (Warfarin), Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy in 2 Doses of Apixaban in Comparison to Warfarin, Administered for 12 Weeks in Subjects with NVAF	nein	abgeschlossen	12 Wochen	Apixaban oral 2,5 mg 2-mal tgl. Apixaban oral 5 mg 2-mal tgl. Warfarin oral für INR-Zielbereich von 2,0-3,0 (2,0-2,6 bei ausgewählten Patienten)
ARISTOTLE = Apixaban for Reduction In STroke and Other ThromboemboLic Events in Atrial Fibrillation; ASS = Acetylsalicylsäure; AVERROES = Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in				

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment; INR = International Normalized Ratio; NVAf = Non-valvular atrial fibrillation (nicht-valvuläres Vorhofflimmern).				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-5 bildet den Status der RCTs mit Apixaban, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden, zum 20.11.2012 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nr. 2 Studie CV185030 (ARISTOTLE)	Entspricht nicht den in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Einschlusskriterien, sondern fällt unter folgendes Ausschlusskriterium: A3: Vom Einschlusskriterium abweichende Vergleichstherapie: In der Studie CV185030 (ARISTOTLE) wurde Apixaban nicht mit Acetylsalicylsäure verglichen, sondern mit einem Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin)
Nr. 3 Studie B0661003 (CV185067)	Entspricht nicht den in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Einschlusskriterien, sondern fällt unter folgende Ausschlusskriterien: A3: Vom Einschlusskriterium abweichende Vergleichstherapie: In der Studie B0661003 (CV185067) wurde Apixaban nicht mit Acetylsalicylsäure verglichen, sondern mit einem Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin) A5: Keine doppelblinde Phase-III-Studie, sondern eine teilverblindete Phase-IIb-Studie A6: Durchschnittliche Behandlungsdauer <1 Jahr

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

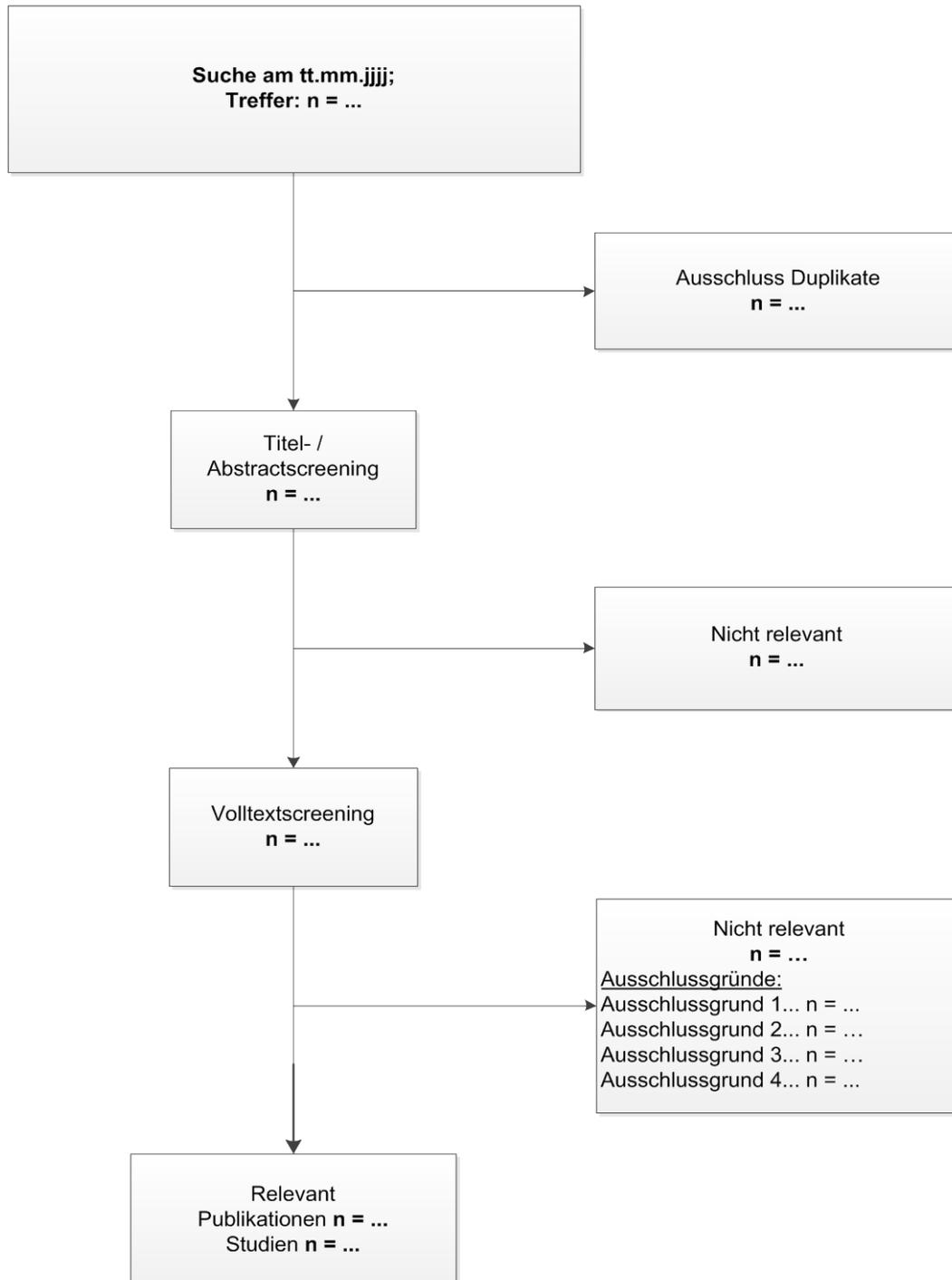


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – entfällt –

Für das zu bewertende Arzneimittel Apixaban war keine bibliografische Literaturrecherche erforderlich, da in der Indikation „Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren für Schlaganfall“ keine Zulassungen vorliegen, die mehr als zwölf Monate vor

Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Zudem wurden keine indirekten Vergleiche zur Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

Daher wurde keine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
Studie CV185048 A Phase III Study of Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation (AVERROES)	clinicaltrials.gov [NCT00496769] (19) ICTRP [NCT00496769] (20) (21) (22)	ja	n. d.
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt. AVERROES = Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment.</p>			

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichs-

therapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, doppelblind, double-dummy, parallel; zweckmäßige Vergleichstherapie: Acetylsalicylsäure						
AVEROES	Ja	Ja	Nein	Ja (14)	Ja CV185048 clinicaltrials.gov [NCT00496769] (19) ICTRP [NCT00496769] (20)	Ja (23), (21), (22)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-F zu hinterlegen.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – AVERROES-Gesamtpopulation

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt ^a ; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^a
AVERROES (CV185048)	RCT, Phase-III-Studie: aktiv (ASS) kontrolliert, randomisiert, doppelblind, double-dummy, parallel, ereignisgesteuert, multizentrisch, multinational	Erwachsene (Männer und Frauen ≥50 Jahre) mit dokumentiertem nicht-valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor für Schlaganfall, die beim Screening aktuell keine VKA-Therapie aus einem der folgenden Gründe erhielten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorausgegangene VKA-Therapie war <i>nachgewiesenermaßen</i> ungeeignet und wurde daher abgebrochen ▪ Eine VKA-Therapie hat vorher nicht stattgefunden, ist jedoch <i>erwarteterweise</i> ungeeignet 	Randomisiert: Apixaban (n = 2807) ASS (n = 2791) Behandelt: Apixaban (n = 2798) ASS (n = 2780)	<i>Screening:</i> 28 Tage <i>Behandlung:</i> bis zum früheren Ereignis: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsabbruch des Patienten ▪ Erreichen von 226 Ereignissen des primären Endpunktes. Die Studie wurde nach der ersten geplanten Interimsanalyse anhand prädefinierter Kriterien wegen überlegener Wirksamkeit von Apixaban vorzeitig beendet. Stichtag für Ereignisse des primären Endpunktes war der 28.05.2010. Durchschnitt: 1,1 Jahre (1 Tag-2,9Jahre) doppelblinde Phase	36 Länder weltweit mit insgesamt 526 Studienzentren (233 Zentren in Europa inkl. Deutschland, 100 Zentren in Nordamerika, 95 Zentren im asiatisch-pazifischen Raum, 98 Zentren in Lateinamerika) 08/2007-09/2010 doppelblinde Phase	<i>Primärer Endpunkt:</i> Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie <i>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität ▪ Kardiovaskuläre Mortalität ▪ Schlaganfall ▪ Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache ▪ Ischämischer Schlaganfall ▪ Schlaganfall unbekannter Ursache ▪ Hämorrhagischer Schlaganfall ▪ Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall ▪ Zur Behinderung führender Schlaganfall ▪ Tödlicher Schlaganfall ▪ Systemische Embolie ▪ Myokardinfarkt ▪ Krankenhausein-

	<p><i>Nachbeobachtung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bis 30 Tage nach der letzten Dosis der doppelblinden Studienmedikation <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Optionale Teilnahme an einer offenen Verlängerungsstudie (LTOLE), in der alle geeigneten Patienten open-label Apixaban erhalten. 	<p>weisung wegen kardiovaskulärer Ursache</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ISTH größere Blutung ▪ ISTH intrakranielle größere Blutung ▪ ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal) ▪ ISTH größere gastrointestinale Blutung ▪ Tödliche Blutung ▪ ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung ▪ ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung ▪ ISTH kleinere Blutung ▪ Alle Blutungen ▪ Unerwünschte Ereignisse (UE) ▪ Schwerwiegende UE (SUE) ▪ Therapieabbruch wegen UE ▪ Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität
<p>a: Patientenrelevante Endpunkte, zu denen Ergebnisse im vorliegenden Dossier dargestellt werden. Weitere Endpunkte sind in Anhang 4-F aufgeführt. ASS = Acetylsalicylsäure; ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis (10); LTOLE = long-term open-label extension.</p>		

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – AVERROES-Gesamtpopulation

Studie	Apixaban	ASS	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
AVERROES (CV185048)	Apixaban Tablette 5 mg 2-mal täglich (oder 2,5 mg 2-mal täglich bei ausgewählten Patienten ^a) + ASS-Placebo Tablette 81 mg 1, 2, 3 oder 4 Tabletten 1-mal täglich ^b	ASS Tablette 81 mg 1, 2, 3 oder 4 Tabletten 1-mal täglich ^b + Apixaban-Placebo Tablette 5 mg 2-mal täglich (oder 2,5 mg 2-mal täglich bei ausgewählten Patienten ^a)	Randomisiert wurden Patienten, die aktuell keine VKA-Therapie erhielten, da sie entweder <i>nachgewiesenermaßen</i> oder <i>erwarteterweise</i> ungeeignet für eine VKA-Therapie sind
<p>a: Wenn bei Randomisierung zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt waren: Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg, Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl.</p> <p>b: Die ASS-Dosierung lag im Ermessen des Prüf arztes und wurde beim Screening vor der Randomisierung für jeden Patienten festgelegt. Während der doppelblinden Studie wurde die Dosierung konstant gehalten, soweit eine Änderung nicht klinisch indiziert war.</p> <p>ASS = Acetylsalicylsäure; VKA = Vitamin-K-Antagonist.</p>			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (randomisierte Patienten) – AVERROES-Gesamtpopulation

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre \pm SD) ^a	Geschlecht w / m (%)	Ethnie Weiße / Andere (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
AVERROES (CV185048)	5 598				Weitere Populationscharakteristika siehe nachfolgende Tabelle
Apixaban	2 807	69,7 \pm 9,44	40,9 / 59,1	79,1 / 20,9	
ASS	2 791	70,0 \pm 9,71	42,1 / 57,9	78,0 / 22,0	
<p>a: Das Durchschnittsalter ist in Jahren mit Standardabweichung angegeben. ASS = Acetylsalicylsäure; SD = Standardabweichung.</p>					

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (randomisierte Patienten) – Weitere Populationscharakteristika – AVERROES-Gesamtpopulation

AVERROES (CV185048): Ausgewählte Charakteristika bei Randomisierung	Apixaban (N = 2807)	ASS (N = 2791)
Ungeeignet für VKA-Therapie – n (%)		
Nachgewiesen	1108 (39,5)	1107 (39,7)
Erwartet	1699 (60,5)	1684 (60,3)
Geographische Region – n (%)		
Nordamerika	408 (14,5)	396 (14,2)
Lateinamerika	589 (21,0)	596 (21,4)
Europa	1263 (45,0)	1244 (44,6)
Asien/Pazifischer Raum	547 (19,5)	555 (19,9)
Body Mass Index – Durchschnitt ± SD	28,41 ± 6,367	28,25 ± 5,559
Art des erstmalig dokumentierten Vorhofflimmerns – n (%)		
Permanent oder persistierend	2046 (72,9)	2038 (73,0)
Paroxysmal	760 (27,1)	752 (26,9)
Nicht berichtet	1 (0,04)	1 (0,04)
CHADS ₂ -Score		
Durchschnitt ± SD	2,0 ± 1,04	2,0 ± 1,07
Verteilung – n (%)		
≤1	1066 (38,0)	1076 (38,6)
2	1037 (36,9)	936 (33,5)
≥3	704 (25,1)	779 (27,9)
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung – n (%) (berechnete Kreatinin-Clearance)		
Schwer oder moderat (≤50 ml/min)	545 (19,4)	539 (19,3)
Mild (>50-80 ml/min)	1074 (38,3)	1075 (38,5)
Keine (>80 ml/min)	955 (34,0)	923 (33,1)
Nicht berichtet	233 (8,3)	254 (9,1)
Apixaban-/Apixaban-Placebo-Dosis – n (%)		
2-mal täglich 2,5 mg	179 (6,4)	182 (6,5)
2-mal täglich 5 mg	2628 (93,6)	2609 (93,5)
ASS-/ASS-Placebo-Dosis – n (%)		
1-mal täglich 81 mg	1816 (64,7)	1786 (64,0)
1-mal täglich 162 mg	718 (25,6)	750 (26,9)
1-mal täglich 243 mg	73 (2,6)	60 (2,1)
1-mal täglich 324 mg	193 (6,9)	184 (6,6)
Missing	7 (0,2)	11 (0,4)
ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS ₂ -Score = Höhe des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); SD = Standardabweichung; TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

AVERROES (CV185048)

Es wurde nur eine RCT identifiziert, die sich gemäß Einschlusskriterien für eine Nutzen- bzw. Zusatznutzenbewertung in Rahmen dieses Dossiers eignet, die Phase-III-Studie AVERROES (CV185048). Bei AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) handelt es sich um eine aktiv (ASS) kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, double-dummy, ereignisgesteuerte, multizentrische, multinationale Parallelgruppenstudie. In dieser Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban im Vergleich zu ASS zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Männern und Frauen (≥ 50 Jahre) mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern untersucht (19).

Eingeschlossen in die Studie wurden männliche oder weibliche Patienten, einschließlich Frauen im gebärfähigen Alter (Empfängnis war durch geeignete Maßnahmen auszuschließen), ≥ 50 Jahre alt, mit per Elektrokardiogramm (EKG) dokumentiertem permanentem, paroxysmalem oder persistentem Vorhofflimmern nicht reversibler Ursache (entweder am Tag des Screenings oder innerhalb von sechs Monaten vor Einschluss in die Studie) und mit mindestens einem der folgenden zusätzlichen Risikofaktoren für Schlaganfall:

- Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese
- Alter ≥ 75 Jahre
- Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck
- Diabetes mellitus
- Symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II) bei Einschluss in die Studie
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion von $\leq 35\%$, dokumentiert in den 6 Monaten vor Einschluss in die Studie
- Dokumentierte periphere arterielle Verschlusskrankheit (vorausgegangene arterielle Revaskularisation, Gliedmaßen- oder Fußamputation oder bestehende Claudicatio intermittens mit einem Knöchel-Arm-Index von $< 0,9$).

Darüber hinaus war Voraussetzung, dass die Patienten beim Screening aktuell keine VKA-Therapie aus einem der folgenden Gründe erhielten:

- Vorausgegangene VKA-Therapie war *nachgewiesenermaßen* ungeeignet und wurde daher abgebrochen (z. B. schlechte Antikoagulationskontrolle; unerwünschte Ereignisse, insbesondere Blutungen; Notwendigkeit anderer Medikationen, die ein Interaktionspotenzial mit VKA aufweisen; Patient kann sich nicht oder will sich nicht an die ärztlichen Anweisungen zur VKA-Dosierung oder zur INR-Messung halten).

- Eine VKA-Therapie hat vorher nicht stattgefunden, ist jedoch *erwarteterweise* ungeeignet (z. B. es ist unwahrscheinlich, dass sich der Patient an die ärztlichen Anweisungen zur VKA-Dosierung oder zur INR-Messung hält; Notwendigkeit anderer Medikationen, die ein Interaktionspotenzial mit VKA aufweisen; es ist unwahrscheinlich, dass sich der Patient an Einschränkungen bei Alkohol, Ernährung oder freiverkäuflichen Medikamenten hält; Risiko der VKA-Therapie wird vom Arzt höher eingeschätzt als das Risiko von Schlaganfall oder systemischer Embolie; Patient verweigert die Einnahme von VKA).

Die wesentlichen Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-F beschrieben.

Die AVERROES Studie wurde von August 2007 bis September 2010 durchgeführt. Insgesamt wurden 5598 Patienten randomisiert. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 mit einer Blockgröße von 4 und wurde nach Studienzentrum stratifiziert. 2807 Patienten wurden zur Apixaban-Gruppe randomisiert (davon erhielten 2798 Patienten mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation), und 2791 Patienten wurden zur ASS-Gruppe randomisiert (davon erhielten 2780 Patienten mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation). Weitere Informationen zu Studiendauer und Orten der Durchführung finden sich ebenso in Tabelle 4-9 wie die Endpunkte der Studie, zu denen Ergebnisse im vorliegenden Dossier dargestellt werden. Weitere Einzelheiten sind in Anhang 4-F aufgeführt.

Die Charakterisierung der doppelblinden, double-dummy Interventionen in der Apixaban- und ASS-Gruppe ist in Tabelle 4-10 dargestellt. Die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht in den demographischen Parametern (Tabelle 4-11) und weiteren Charakteristika, die für Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem zusätzliche Risikofaktor für Schlaganfall typisch sind (Tabelle 4-12).

Tabelle 4-12 Die Patienten waren im Durchschnitt 70 Jahre alt, rund 41% waren weiblich und rund 80% der Patienten waren der ethnischen Gruppe „Weiße“ zugeordnet (Tabelle 4-11). Auch der jeweilige Anlass, ungeeignet für eine VKA-Therapie zu sein (*nachgewiesenermaßen* bzw. *erwarteterweise*), unterschied sich in seiner Verteilung nicht zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-12).

Tabelle 4-12 Rund 45% der Patienten wurden in Europa (inkl. Deutschland) randomisiert, mit einem Body Mass Index von knapp über 28 waren die Patienten leicht übergewichtig. Auch bei der Art des Vorhofflimmerns und dem Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung gab es keine Unterschiede. Daher unterschied sich die Verteilung der Apixaban-/Apixaban-Placebo-Dosis (2-mal täglich 2,5 mg versus 2-mal täglich 5 mg) ebenfalls nicht (Tabelle 4-12).

Tabelle 4-12 Insbesondere unterschied sich die Höhe des Schlaganfallrisikos zwischen den Behandlungsgruppen bei Randomisierung nicht: Der durchschnittliche CHADS₂-Score betrug 2,0 in beiden Behandlungsgruppen, und die prozentuale Verteilung der CHADS₂-Scores ≤ 1 , 2 und ≥ 3 war zwischen beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Ebenso vergleichbar war die Verteilung der täglichen ASS-/ASS-Placebo-Dosis bei Randomisierung (Tabelle 4-12).

Tabelle 4-12 ist zu entnehmen, dass 377 Patienten 1-mal täglich 324 mg ASS bzw. 324 mg ASS-Placebo erhielten und von insgesamt 18 Patienten keine Angaben zur ASS- bzw. ASS-Placebo-Dosis vorhanden waren. Gemäß Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ASS in der für vorliegende Indikation zugelassenen Dosierung von 1-mal täglich 50 mg-250 mg) durch den G-BA (7), sind daher für das vorliegende Dossier solche Patienten aus den Auswertungen auszuschließen, die eine höhere Dosis als 1-mal täglich 250 mg ASS erhielten (n = 377) oder zu denen keine Dosisangaben verfügbar waren (n = 18). Aus der AVERROES-Gesamtpopulation (14) wurden diese 395 Patienten explizit ausgeschlossen; dies entspricht 7,06% der Gesamtpopulation. Von der AVERROES-Gesamtpopulation mit 5598 randomisierten Patienten insgesamt (2807 Patienten mit Apixaban versus 2791 Patienten mit ASS) wurden demnach 5203 randomisierte Patienten (2607 Patienten mit Apixaban versus 2596 Patienten mit ASS) in die vorliegenden Auswertungen eingeschlossen (15). Primärer Endpunkt und patientenrelevante Endpunkte sind mit denen in Tabelle 4-9 identisch. Für diese AVERROES ≤ 250 mg-ASS-Population sind die Interventionen in Tabelle 4-13 und die Studienpopulationen in Tabelle 4-14 charakterisiert. Die weiteren Populationscharakteristika finden sich in Tabelle 4-15.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – AVERROES ≤ 250 mg-ASS-Population

Studie	Apixaban	ASS	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
AVERROES ≤ 250 mg-ASS- Population (15)	Apixaban Tablette 5 mg 2-mal täglich (oder 2,5 mg 2-mal täglich bei ausgewählten Patienten ^a) + ASS-Placebo Tablette 81 mg 1, 2, oder 3 Tabletten 1-mal täglich ^b	ASS Tablette 81 mg 1, 2, oder 3 Tabletten 1-mal täglich ^b + Apixaban-Placebo Tablette 5 mg 2-mal täglich (oder 2,5 mg 2-mal täglich bei ausgewählten Patienten ^a)	Randomisiert wurden Patienten, die aktuell keine VKA-Therapie erhielten, da sie entweder <i>nachgewiesenermaßen</i> oder <i>erwarteterweise</i> ungeeignet für eine VKA-Therapie sind
<p>a: Wenn bei Randomisierung zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt waren: Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg, Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl.</p> <p>b: Die ASS-Dosierung lag im Ermessen des Prüfarztes und wurde beim Screening vor der Randomisierung für jeden Patienten festgelegt. Während der doppelblinden Studie wurde die Dosierung konstant gehalten, soweit eine Änderung nicht klinisch indiziert war.</p> <p>ASS = Acetylsalicylsäure; VKA = Vitamin-K-Antagonist.</p>			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (randomisierte Patienten) – AVERROES \leq 250 mg-ASS-Population

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre \pm SD) ^a	Geschlecht w / m (%)	Ethnie Weiße / Andere (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
AVERROES \leq 250 mg-ASS-Population	5 203				Weitere Populationscharakteristika siehe nachfolgende Tabelle
Apixaban	2 607	69,7 \pm 9,48	41,8 / 58,2	78,2 / 21,8	
ASS	2 596	70,0 \pm 9,7	42,4 / 57,6	77,3 / 22,7	

a: Das Durchschnittsalter ist in Jahren mit Standardabweichung angegeben.
ASS = Acetylsalicylsäure; SD = Standardabweichung.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (randomisierte Patienten) – Weitere Populationscharakteristika – AVERROES \leq 250 mg-ASS-Population

AVERROES \leq250 mg-ASS-Population: Ausgewählte Charakteristika bei Randomisierung	Apixaban (N = 2607)	ASS (N = 2596)
Ungeeignet für VKA-Therapie – n (%)		
Nachgewiesen	999 (38,3)	1008 (38,8)
Erwartet	1608 (61,7)	1588 (61,2)
Geographische Region – n (%)		
Nordamerika	285 (10,9)	290 (11,2)
Lateinamerika	575 (22,1)	582 (22,4)
Europa	1205 (46,2)	1181 (45,5)
Asien/Pazifischer Raum	542 (20,8)	543 (20,9)
Body Mass Index – Durchschnitt \pm SD	28,18 \pm 5,71	28,17 \pm 5,52
Art des erstmalig dokumentierten Vorhofflimmerns – n (%)		
Permanent oder persistierend	1912 (73,3)	1935 (74,5)
Paroxysmal	694 (26,6)	661 (25,5)
Nicht berichtet	1 (0,04)	0 (0)
CHADS ₂ -Score		
Durchschnitt \pm SD	2,0 \pm 1,04	2,0 \pm 1,07
Verteilung – n (%)		
\leq 1	973 (37,3)	987 (38,0)
2	963 (36,9)	867 (33,4)
\geq 3	671 (25,7)	742 (28,6)
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung – n (%) (berechnete Kreatinin-Clearance)		
Schwer oder moderat (\leq 50 ml/min)	531 (20,4)	505 (19,5)
Mild (>50-80 ml/min)	993 (38,1)	1001 (38,6)
Keine (>80 ml/min)	855 (32,8)	844 (32,5)
Nicht berichtet	228 (8,7)	246 (9,5)
Apixaban-/Apixaban-Placebo-Dosis – n (%)		
2-mal täglich 2,5 mg	175 (6,7)	171 (6,6)
2-mal täglich 5 mg	2432 (93,3)	2425 (93,4)
ASS-/ASS-Placebo-Dosis – n (%)		
1-mal täglich 81 mg	1816 (69,7)	1786 (68,8)
1-mal täglich 162 mg	718 (27,5)	750 (28,9)
1-mal täglich 243 mg	73 (2,8)	60 (2,3)
ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS ₂ -Score = Höhe des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); SD = Standardabweichung; TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.		

Die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen der AVERROES ≤ 250 mg-ASS-Population (Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15) unterscheiden sich ebenso wenig voneinander wie die beiden Behandlungsgruppen der AVERROES-Gesamtpopulation (Tabelle 4-11 und

Tabelle 4-12).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AVERROES (CV185048)	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AVERROES (CV185048):

Es handelt sich um eine doppel-blinde, randomisierte, ASS-kontrollierte Vergleichsstudie. Die Randomisierungs-Sequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe eines computergestützten Spracherkennungsprogramms. Um die Verblindung während der Studie aufrecht zu erhalten wurde die Medikation in einem Doppel-Dummy-Design verabreicht. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Studie AVERROES (CV185048)
Gesamtmortalität	ja
Kardiovaskuläre Mortalität	ja
Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie (primärer Wirksamkeitsendpunkt)	ja
Schlaganfall	ja
Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache	ja
Ischämischer Schlaganfall	ja
Schlaganfall unbekannter Ursache	ja
Hämorrhagischer Schlaganfall	ja
Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall	ja
Zur Behinderung führender Schlaganfall	ja
Tödlicher Schlaganfall	ja
Systemische Embolie	ja
Myokardinfarkt	ja
Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache	ja
ISTH größere Blutung (primärer Sicherheitsendpunkt)	ja
ISTH intrakranielle größere Blutung	ja
ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)	ja
ISTH größere gastrointestinale Blutung	ja
Tödliche Blutung	ja
ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung	ja
ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung	ja
ISTH kleinere Blutung	ja
Alle Blutungen	ja
Unerwünschte Ereignisse (UE)	ja
Schwerwiegende UE (SUE)	ja
Therapieabbruch wegen UE	ja
Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität	ja
ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis (10).	

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Gesamtmortalität – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Endpunkt **Gesamtmortalität**

Studie	Operationalisierung
AVERROES	<p>Todesfälle wurden in kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Todesfälle eingeteilt, wobei alle Todesfälle solange als kardiovaskuläre Todesfälle klassifiziert wurden, bis eine nicht-kardiovaskuläre Todesursache dokumentiert wurde.</p> <p><u>Vaskuläre Todesfälle</u> Diese Kategorie umfasste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kardiale Todesfälle, z. B. <ul style="list-style-type: none"> ○ kardiogener Schock, ○ Arrhythmie/plötzlicher (Herz)tod, ○ Herzruptur • andere vaskulär bedingte Todesfälle, z. B. <ul style="list-style-type: none"> ○ Schlaganfall, ○ Lungenembolie, ○ Ruptur oder Dissektion eines Aortenaneurysmas • alle Todesfälle auf Grund einer Blutung wurden als kardiovaskuläre Todesfälle klassifiziert <p>.</p> <p><u>Nicht-vaskuläre Todesfälle</u> Diese Kategorie umfasste alle Todesfälle mit einer eindeutig nicht kardialen und nicht-vaskulären Todesursache wie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respiratorische Insuffizienz (unter Ausschluss von kardiogenem Lungenödem), • Infektion/Sepsis, • Neoplastische Erkrankung, • Trauma (inklusive Selbstmord und Mord) <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Gesamtmortalität** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AVERROES (CV185048)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AVERROES (CV185048):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Endpunkt **Gesamtmortalität** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Gesamtmortalität	2607	109 (3,729)	2596	131 (4,473)	0,834 [0,647; 1,075]	0,1613

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtmortalität“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtmortalität“ konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 16,6% (HR 0,834; 95%-KI: 0,647-1,075) gezeigt werden. Diese Reduktion war allerdings statistisch nicht signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>– entfällt

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx>aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel>versus <Vergleichstherapie>– entfällt

Es wurde nur eine RCT von Apixaban versus zweckmäßige Vergleichstherapie (ASS) identifiziert und für das vorliegende Dossier gesondert ausgewertet (AVERROES \leq 250 mg-ASS-Population). Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Dies betrifft jeden berichteten Endpunkt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt Kardiovaskuläre Mortalität – RCTTabelle 4-21: Operationalisierung von Endpunkt **Kardiovaskuläre Mortalität**

Studie	Operationalisierung
AVERROES	<p>Diese Kategorie umfasste:</p> <ul style="list-style-type: none"> kardiale Todesfälle, z. B. kardiogener Schock, Arrhythmie/plötzlicher (Herz)tod, Herzruptur andere vaskulär bedingte Todesfälle, z. B. Schlaganfall, Lungenembolie, Ruptur oder Dissektion eines Aortenaneurysmas <p>alle Todesfälle auf Grund einer Blutung wurden als kardiovaskuläre Todesfälle klassifiziert</p> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Kardiovaskuläre Mortalität** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AVERROES (CV185048)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AVERROES (CV185048):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Endpunkt **Kardiovaskuläre Mortalität** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Kardiovaskuläre Mortalität	2607	82 (2,805)	2596	90 (3,073)	0,912 [0,676; 1,230]	0,5451

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 8,8% (HR 0,912; 95%-KI: 0,676-1,230) gezeigt werden. Diese Reduktion war allerdings statistisch nicht signifikant.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie – RCT

Tabelle 4-24: Operationalisierung von **Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie**

Studie	Operationalisierung
<p>AVERRO ES</p>	<p><u>Schlaganfall</u></p> <p>Die Diagnose Schlaganfall erforderte plötzlich aufgetretene fokale neurologische Symptome, welche mindestens 24 Stunden andauerten. Es wurde ausdrücklich empfohlen (war aber kein Erfordernis), ein bildgebendes Verfahren wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) einzusetzen. Alle Schlaganfälle wurden als eindeutig ischämisch, eindeutig hämorrhagisch oder als Typ „nicht eindeutig“ klassifiziert.</p> <p>Eine bildgebende Gefäßdarstellung wurde empfohlen – wann immer verfügbar -, war aber kein Erfordernis, um eine Unterteilung von ischämischen Schlaganfällen in kardioembolische, lakunäre oder große (gehirnversorgende) Gefäße betreffende Ereignisse vorzunehmen.</p> <p><u>Systemische Embolie</u></p> <p>Das Auftreten einer systemischen Embolie wurde postuliert, wenn das klinische Bild des Patienten mit einem akuten, arteriellen Durchblutungsverlust in einem oder mehreren, peripheren, arteriellen Gefäßen übereinstimmte, wobei die embolische Ursache dieses arteriellen Durchblutungsverlustes durch OP-Präparate, Autopsie, Angiographie, oder andere objektive Untersuchungsverfahren nachgewiesen werden musste.</p> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für **Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AVERROES (CV185048)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AVERROES (185048):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für **Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Kombinations- endpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie	2607	51 (1,757)	2596	107 (3,723)	0,472 [0,338; 0,659]	<0,0001

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist ein **Beleg** für einen **erheblichen** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie“ konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 52,8% (HR 0,472; 95%-KI: 0,338-0,659) nachgewiesen werden.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome als **erheblich** zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der AVERROES-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

4.3.1.3.1.4 Endpunkt Schlaganfall – RCTTabelle 4-27: Operationalisierung von Endpunkt **Schlaganfall**

Studie	Operationalisierung
AVERROES	<p>Die Diagnose Schlaganfall erforderte plötzlich aufgetretene fokale neurologische Symptome, welche mindestens 24 Stunden andauerten. Es wurde ausdrücklich empfohlen (war aber kein Erfordernis), ein bildgebendes Verfahren wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) einzusetzen. Alle Schlaganfälle wurden als eindeutig ischämisch, eindeutig hämorrhagisch oder als Typ „nicht eindeutig“ klassifiziert.</p> <p>Eine bildgebende Gefäßdarstellung wurde empfohlen – wann immer verfügbar -, war aber kein Erfordernis, um eine Unterteilung von ischämischen Schlaganfällen in kardioembolische, lakunäre oder große (gehirnversorgende) Gefäße betreffende Ereignisse vorzunehmen.</p> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Schlaganfall** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AVERROES (CV185048)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AVERROES (CV185048):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Endpunkt **Schlaganfall** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Schlaganfall	2607	49 (1,687)	2596	99 (3,434)	0,491 [0,349; 0,692]	<0,0001

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist ein **Beleg** für einen **erheblichen** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Schlaganfall“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Schlaganfall“ konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 50,9% (HR 0,491; 95%-KI: 0,349-0,692) nachgewiesen werden.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome als **erheblich** zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der AVERROES-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

4.3.1.3.1.5 Endpunkt Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache – RCTTabelle 4-30: Operationalisierung von Endpunkt **Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache**

Studie	Operationalisierung
AVERROES	<p>Die Diagnose Schlaganfall erforderte plötzlich aufgetretene fokale neurologische Symptome, welche mindestens 24 Stunden andauerten. Es wurde ausdrücklich empfohlen (war aber kein Erfordernis), ein bildgebendes Verfahren wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) einzusetzen. <u>Alle Schlaganfälle wurden als eindeutig ischämisch, eindeutig hämorrhagisch oder als Typ „nicht eindeutig“ klassifiziert.</u></p> <p>Eine bildgebende Gefäßdarstellung wurde empfohlen – wann immer verfügbar -, war aber kein Erfordernis, um eine Unterteilung von ischämischen Schlaganfällen in kardioembolische, lakunäre oder große (gehirnversorgende) Gefäße betreffende Ereignisse vorzunehmen.</p> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AVERROES (CV185048)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AVERROES (CV185048):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Endpunkt **Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache	2607	43 (1,479)	2596	91 (3,155)	0,469 [0,326; 0,674]	<0,0001

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist ein **Beleg** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache“ konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 53,1% (HR 0,469; 95%-KI: 0,326-0,674) nachgewiesen werden.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome als **erheblich** zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der AVERROES-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

4.3.1.3.1.6 Endpunkt Ischämischer Schlaganfall – RCTTabelle 4-33: Operationalisierung von Endpunkt **Ischämischer Schlaganfall**

Studie	Operationalisierung
AVERROES	<p>Die Diagnose Schlaganfall erforderte plötzlich aufgetretene fokale neurologische Symptome, welche mindestens 24 Stunden andauerten. Es wurde ausdrücklich empfohlen (war aber kein Erfordernis), ein bildgebendes Verfahren wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) einzusetzen. <u>Alle Schlaganfälle wurden als eindeutig ischämisch, eindeutig hämorrhagisch oder als Typ „nicht eindeutig“ klassifiziert.</u></p> <p>Eine bildgebende Gefäßdarstellung wurde empfohlen – wann immer verfügbar -, war aber kein Erfordernis, um eine Unterteilung von ischämischen Schlaganfällen in kardioembolische, lakunäre oder große (gehirnversorgende) Gefäße betreffende Ereignisse vorzunehmen.</p> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Ischämischer Schlaganfall** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AVERROES (CV185048)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AVERROES (CV185048):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Endpunkt **Ischämischer Schlaganfall** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Ischämischer Schlaganfall	2607	31 (1,067)	2596	81 (2,808)	0,380 [0,251; 0,575]	<0,0001

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist ein **Beleg** für einen **erheblichen** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Ischämischer Schlaganfall“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Ischämischer Schlaganfall“ konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 62,0% (HR 0,380; 95%-KI: 0,251-0,575) nachgewiesen werden. Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome als **erheblich** zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der AVERROES-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

4.3.1.3.1.7 Endpunkt Schlaganfall unbekannter Ursache – RCTTabelle 4-36: Operationalisierung von Endpunkt **Schlaganfall unbekannter Ursache**

Studie	Operationalisierung
AVERROES	<p>Die Diagnose Schlaganfall erforderte plötzlich aufgetretene fokale neurologische Symptome, welche mindestens 24 Stunden andauerten. Es wurde ausdrücklich empfohlen (war aber kein Erfordernis), ein bildgebendes Verfahren wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) einzusetzen. <u>Alle Schlaganfälle wurden als eindeutig ischämisch, eindeutig hämorrhagisch oder als Typ „nicht eindeutig“ klassifiziert.</u></p> <p>Eine bildgebende Gefäßdarstellung wurde empfohlen – wann immer verfügbar -, war aber kein Erfordernis, um eine Unterteilung von ischämischen Schlaganfällen in kardioembolische, lakunäre oder große (gehirnversorgende) Gefäße betreffende Ereignisse vorzunehmen.</p> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Schlaganfall unbekannter Ursache** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AVERROES (CV185048)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AVERROES (CV185048):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Endpunkt **Schlaganfall unbekannter Ursache** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Schlaganfall unbekannter Ursache	2607	9 (0,310)	2596	4 (0,139)	2,212 [0,681; 7,184]	0,1865

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ergibt sich kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Schlaganfall unbekannter Ursache“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Schlaganfall unbekannter Ursache“ konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine Erhöhung des Risikos für ein Ereignis um 112,2% (HR 2,212; 95%-KI: 0,681-7,184) beobachtet werden. Diese Erhöhung war allerdings statistisch nicht signifikant.

4.3.1.3.1.8 Endpunkt Hämorrhagischer Schlaganfall – RCTTabelle 4-39: Operationalisierung von Endpunkt **Hämorrhagischer Schlaganfall**

Studie	Operationalisierung
AVERROES	<p>Die Diagnose Schlaganfall erforderte plötzlich aufgetretene fokale neurologische Symptome, welche mindestens 24 Stunden dauerten. Es wurde ausdrücklich empfohlen (war aber kein Erfordernis), ein bildgebendes Verfahren wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) einzusetzen. <u>Alle Schlaganfälle wurden als eindeutig ischämisch, eindeutig hämorrhagisch oder als Typ „nicht eindeutig“ klassifiziert.</u></p> <p>Eine bildgebende Gefäßdarstellung wurde empfohlen – wann immer verfügbar -, war aber kein Erfordernis, um eine Unterteilung von ischämischen Schlaganfällen in kardioembolische, lakunäre oder große (gehirnversorgende) Gefäße betreffende Ereignisse vorzunehmen.</p> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Hämorrhagischer Schlaganfall** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AVERROES (CV185048)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AVERROES (CV185048):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Endpunkt **Hämorrhagischer Schlaganfall** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Hämorrhagischer Schlaganfall	2607	6 (0,205)	2596	9 (0,308)	0,670 [0,239; 1,883]	0,4477

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Hämorrhagischer Schlaganfall“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Hämorrhagischer Schlaganfall“ konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 33,0% (HR 0,670;

95%-KI: 0,239-1,883) gezeigt werden. Diese Reduktion war allerdings statistisch nicht signifikant.

4.3.1.3.1.9 Endpunkt Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall – RCT

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Endpunkt **Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall**

Studie	Operationalisierung
AVERROES	<p>Die Diagnose Schlaganfall erforderte plötzlich aufgetretene fokale neurologische Symptome, welche mindestens 24 Stunden dauerten. Es wurde ausdrücklich empfohlen (war aber kein Erfordernis), ein bildgebendes Verfahren wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) einzusetzen. Alle Schlaganfälle wurden als eindeutig ischämisch, eindeutig hämorrhagisch oder als Typ „nicht eindeutig“ klassifiziert.</p> <p>Eine bildgebende Gefäßdarstellung wurde empfohlen – wann immer verfügbar -, war aber kein Erfordernis, um eine Unterteilung von ischämischen Schlaganfällen in kardioembolische, lakunäre oder große (gehirnversorgende) Gefäße betreffende Ereignisse vorzunehmen.</p> <p><u>Das Ausmaß einer Behinderung und des Schweregrades des Schlaganfalls wurde bei der Feststellung des Ereignisses und bei nächster planmäßig vorgesehener Visite mit Hilfe des „modified Rankin score“ (17), (18) vorgenommen.</u></p> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AVERROES (CV185048)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AVERROES (CV185048):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Endpunkt **Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall	2607	31 (1,062)	2596	69 (2,378)	0,447 [0,292; 0,682]	0,0002

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist ein **Beleg** für einen **erheblichen** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall“ konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 52,3% (HR 0,477; 95%-KI: 0,292-0,682) nachgewiesen werden.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer sowie einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen als **erheblich** zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der AVERROES-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

4.3.1.3.1.10 Endpunkt Zur Behinderung führender Schlaganfall – RCTTabelle 4-45: Operationalisierung von Endpunkt **Zur Behinderung führender Schlaganfall**

Studie	Operationalisierung
AVERROES	<p>Die Diagnose Schlaganfall erforderte plötzlich aufgetretene fokale neurologische Symptome, welche mindestens 24 Stunden dauerten. Es wurde ausdrücklich empfohlen (war aber kein Erfordernis), ein bildgebendes Verfahren wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) einzusetzen. Alle Schlaganfälle wurden als eindeutig ischämisch, eindeutig hämorrhagisch oder als Typ „nicht eindeutig“ klassifiziert.</p> <p>Eine bildgebende Gefäßdarstellung wurde empfohlen – wann immer verfügbar -, war aber kein Erfordernis, um eine Unterteilung von ischämischen Schlaganfällen in kardioembolische, lakunäre oder große (gehirnversorgende) Gefäße betreffende Ereignisse vorzunehmen.</p> <p>Das Ausmass einer Behinderung und des Schweregrades des Schlaganfalls wurde bei der Feststellung des Ereignisses und beinächster planmäßig vorgesehener Visite mit Hilfe des „modified Rankin score“ (17), (18) vorgenommen.</p> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Zur Behinderung führender Schlaganfall** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AVERROES (CV185048)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AVERROES (CV185048):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt **Zur Behinderung führender Schlaganfall** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Zur Behinderung führender Schlaganfall	2607	18 (0,617)	2596	53 (1,827)	0,339 [0,199; 0,578]	<0,0001

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist ein **Beleg** für einen **erheblichen** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Zur Behinderung führender Schlaganfall“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Zur Behinderung führender Schlaganfall“ konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 66,1% (HR 0,339; 95%-KI: 0,199-0,578) nachgewiesen werden.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen als **erheblich** zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der AVERROES-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

4.3.1.3.1.11 Endpunkt Tödlicher Schlaganfall – RCTTabelle 4-48: Operationalisierung von Endpunkt **Tödlicher Schlaganfall**

Studie	Operationalisierung
AVERROES	<p>Die Diagnose Schlaganfall erforderte plötzlich aufgetretene fokale neurologische Symptome, welche mindestens 24 Stunden dauerten. Es wurde ausdrücklich empfohlen (war aber kein Erfordernis), ein bildgebendes Verfahren wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) einzusetzen. Alle Schlaganfälle wurden als eindeutig ischämisch, eindeutig hämorrhagisch oder als Typ „nicht eindeutig“ klassifiziert.</p> <p>Eine bildgebende Gefäßdarstellung wurde empfohlen – wann immer verfügbar -, war aber kein Erfordernis, um eine Unterteilung von ischämischen Schlaganfällen in kardioembolische, lakunäre oder große (gehirnversorgende) Gefäße betreffende Ereignisse vorzunehmen.</p> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Tödlicher Schlaganfall** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AVERROES (CV185048)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AVERROES (CV185048):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt **Tödlicher Schlaganfall** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Tödlicher Schlaganfall	2607	13 (0,445)	2596	16 (0,546)	0,808 [0,388; 1,679]	0,5672

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Tödlicher Schlaganfall“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Tödlicher Schlaganfall“ konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 19,2% (HR 0,808; 95%-KI: 0,388-1,679) gezeigt werden. Diese Reduktion war allerdings statistisch nicht signifikant.

4.3.1.3.1.12 Endpunkt Systemische Embolie – RCTTabelle 4-51: Operationalisierung von Endpunkt **Systemische Embolie**

Studie	Operationalisierung
AVERROES	<p>Das Auftreten einer systemischen Embolie wurde postuliert, wenn das klinische Bild des Patienten mit einem akuten, arteriellen Durchblutungsverlust in einem oder mehreren, peripheren, arteriellen Gefäßen übereinstimmte, wobei die embolische Ursache dieses arteriellen Durchblutungsverlustes durch OP-Präparate, Autopsie, Angiographie, oder andere objektive Untersuchungsverfahren nachgewiesen werden musste.</p> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Systemische Embolie** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AVERROES (CV185048)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AVERROES (CV185048):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Endpunkt **Systemische Embolie** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Systemische Embolie	2607	2 (0,068)	2596	13 (0,445)	0,154 [0,035; 0,684]	0,0139

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit: Aus den vorgelegten Daten ist ein **Beleg** für einen **erheblichen** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Systemische Embolie“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Systemische Embolie“ konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 84,6% (HR 0,339; 95%-KI: 0,035-0,684) nachgewiesen werden.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen als **erheblich** zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der AVERROES-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

4.3.1.3.1.13 Endpunkt Myokardinfarkt – RCT

Tabelle 4-54: Operationalisierung von Endpunkt **Myokardinfarkt**

Studie	Operationalisierung
AVERROES	<p>Das Auftreten eines Myokardinfarkts wurde angenommen, wenn 2 der folgenden Kriterien erfüllt waren oder pathologische Befunde eines akuten Myokardinfarkts vorlagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typischer Anstieg und gradueller Abfall (für Troponin) oder schnellerer Anstieg und Abfall (anderer) biochemischer Marker (Kreatinkinase MB-Fraktion [CKMB]) einer myokardialen Nekrose mit Vorliegen von wenigstem 1 der 4 folgenden Befunde: <ul style="list-style-type: none"> ○ Symptome einer Ischämie, ○ Auftreten von pathologischen Q-Wellen im Elektrokardiogramm (EKG), ○ EKG Veränderungen, die auf eine Ischämie hinweisen, ○ Koronararterien-Intervention <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Myokardinfarkt** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AVERROES (CV185048)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AVERROES (CV185048):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Endpunkt **Myokardinfarkt** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Myokardinfarkt	2607	23 (0,790)	2596	24 (0,822)	0,961 [0,542; 1,703]	0,8916

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Myokardinfarkt“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Myokardinfarkt“ konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 3,9% (HR 0,961; 95%-KI: 0,542-1,703) gezeigt werden. Diese Reduktion war allerdings statistisch nicht signifikant.

4.3.1.3.1.14 Endpunkt Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache – RCTTabelle 4-57: Operationalisierung von Endpunkt **Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache**

Studie	Operationalisierung
AVERROES	<p>Eine Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache wurde definiert als eine Krankenhauseinweisung aus einem der folgenden Gründe (entsprechend der Dokumentation im Krankenhausbericht):</p> <ul style="list-style-type: none"> • wegen eines Ereignisses, das in den Endpunkten dieser Studie erfasst ist, • wegen eines anderen kardiovaskulären Ereignisses (inklusive neu aufgetretene Angina pectoris, Vorhofflimmern, Herzstillstand, supraventrikuläre Arrhythmie oder ventrikuläre Arrhythmie), • Herzklappen-Operation, koronare Bypass-Operation, perkutane transluminale koronare Angioplastie, Endarteriektomie der Arteria carotis oder periphere Angioplastie oder Gefäßoperation <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AVERROES (CV185048)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AVERROES (CV185048):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkt **Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache	2607	343 (12,649)	2596	419 (15,725)	0,806 [0,699; 0,929]	0,0030

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist ein **Beleg** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache“ konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 19,4% (HR 0,806; 95%-KI: 0,699-0,929) nachgewiesen werden.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome als **beträchtlich** zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der AVERROES-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen

4.3.1.3.1.15 Endpunkt ISTH größere Blutung – RCTTabelle 4-60: Operationalisierung von Endpunkt **ISTH größere Blutung**

Studie	Operationalisierung
AVERROES	<p>ISTH größere Blutung war (in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)) definiert als eine klinisch akute Blutung, die von einem oder mehreren der folgenden Umstände begleitet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobinabfall ≥ 2 g/dL während einer 24-Stunden Periode • Transfusion von 2 oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentrat • Blutung, welche mindestens in einer der folgenden, kritischen Körperregionen auftrat: <ul style="list-style-type: none"> ○ intrakraniell, ○ intraspinal, ○ intraokulär (innerhalb des Auges; eine konjunktivale Blutung wurde nicht als intraokulare Blutung gewertet), ○ perikardial, ○ intraartikulär, ○ intramuskulär mit Kompartmentsyndrom, ○ retroperitoneal • Blutung mit tödlichem Ausgang <p>Größere Blutungen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert), klinisch relevante nicht größere Blutungen und kleinere Blutungen wurden nicht durch das Gremium bestätigt.</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.</p>

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **ISTH größere Blutung** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AVERROES (CV185048)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AVERROES (CV185048):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Endpunkt **ISTH größere Blutung** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
ISTH größere Blutung	2605	42 (1,419)	2596	27 (0,920)	1,541 [0,950; 2,499]	0,0795

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ergibt sich kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH größere Blutung“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH größere Blutung“ konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine Erhöhung des Risikos für ein Ereignis um 54,1% (HR 1,541; 95%-KI: 0,950-2,499) beobachtet werden. Diese Erhöhung war allerdings statistisch nicht signifikant.

4.3.1.3.1.16 Endpunkt ISTH intrakranielle größere Blutung – RCTTabelle 4-63: Operationalisierung von Endpunkt **ISTH intrakranielle größere Blutung**

Studie	Operationalisierung
AVERROES	<p>ISTH größere Blutung war (in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)) definiert als eine klinisch akute Blutung, die von einem oder mehreren der folgenden Umstände begleitet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobinabfall ≥ 2 g/dL während einer 24-Stunden Periode • Transfusion von 2 oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentrat • Blutung, welche mindestens in einer der folgenden, kritischen Körperregionen auftrat: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>intrakraniell</u>, ○ intraspinal, ○ intraokulär (innerhalb des Auges; eine konjunktivale Blutung wurde nicht als intraokulare Blutung gewertet), ○ perikardial, ○ intraartikulär, ○ intramuskulär mit Kompartmentsyndrom, ○ retroperitoneal • Blutung mit tödlichem Ausgang <p>Größere Blutungen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert), klinisch relevante nicht größere Blutungen und kleinere Blutungen wurden nicht durch das Gremium bestätigt.</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.</p>

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **ISTH intrakranielle größere Blutung** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AVERROES (CV185048)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AVERROES (CV185048):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Endpunkt **ISTH intrakranielle größere Blutung** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
ISTH intrakranielle größere Blutung	2605	11 (0,371)	2596	11 (0,374)	0,989 [0,429; 2,281]	0,9794

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ergibt sich kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH intrakranielle größere Blutung“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH intrakranielle größere Blutung“ konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 1,1% (HR 0,989; 95%-KI: 0,429-2,281) gezeigt werden. Diese Reduktion war allerdings statistisch nicht signifikant.

4.3.1.3.1.17 Endpunkt ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal) – RCT

Tabelle 4-66: Operationalisierung von Endpunkt **ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)**

Studie	Operationalisierung
AVERROES	<p>ISTH größere Blutung war (in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)) definiert als eine klinisch akute Blutung, die von einem oder mehreren der folgenden Umstände begleitet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobinabfall ≥ 2 g/dL während einer 24-Stunden Periode • Transfusion von 2 oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentrat • Blutung, welche mindestens in einer der folgenden, kritischen Körperregionen auftrat: <ul style="list-style-type: none"> ○ intrakraniell, ○ <u>intraspinal</u>, ○ <u>intraokulär (innerhalb des Auges; eine konjunktivale Blutung wurde nicht als intraokulare Blutung gewertet)</u>, ○ <u>perikardial</u>, ○ <u>intraartikulär</u>, ○ <u>intramuskulär mit Kompartmentsyndrom</u>, ○ <u>retroperitoneal</u> • Blutung mit tödlichem Ausgang <p>Größere Blutungen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert), klinisch relevante nicht größere Blutungen und kleinere Blutungen wurden nicht durch das Gremium bestätigt.</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.</p>

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AVERROES (CV185048)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AVERROES (CV185048):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Endpunkt **ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)	2605	31 (1,048)	2596	16 (0,545)	1,920 [1,050; 3,510]	0,0341

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ergibt sich ein **geringer Schaden** für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)“ konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für ein Ereignis um 92,0% (HR 1,920; 95%-KI: 1,050-3,510) nachgewiesen werden.

4.3.1.3.1.18 Endpunkt ISTH gastrointestinale größere Blutung – RCTTabelle 4-69: Operationalisierung von Endpunkt **ISTH gastrointestinale größere Blutung**

Studie	Operationalisierung
AVERROES	<p>ISTH größere Blutung war (in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)) definiert als eine klinisch akute Blutung, die von einem oder mehreren der folgenden Umstände begleitet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobinabfall ≥ 2 g/dL während einer 24-Stunden Periode • Transfusion von 2 oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentrat • Blutung mit tödlichem Ausgang <p>Größere Blutungen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert), klinisch relevante nicht größere Blutungen und kleinere Blutungen wurden nicht durch das Gremium bestätigt.</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.</p>

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **ISTH gastrointestinale größere Blutung** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AVERROES (CV185048)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AVERROES (CV185048):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Endpunkt **ISTH gastrointestinale größere Blutung** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
ISTH gastrointestinale größere Blutung	2605	10 (0,338)	2596	7 (0,239)	1,421 [0,541; 3,733]	0,4759

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ergibt sich kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH gastrointestinale größere Blutung“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH gastrointestinale größere Blutung“ konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine Erhöhung des Risikos für ein Ereignis um 42,1% (HR 1,421; 95%-KI: 0,541-3,733) beobachtet werden. Diese Erhöhung war allerdings statistisch nicht signifikant.

4.3.1.3.1.19 Endpunkt Tödliche Blutung – RCTTabelle 4-72: Operationalisierung von Endpunkt **Tödliche Blutung**

Studie	Operationalisierung
AVERROES	<p>Tödliche Blutung wurde definiert als eine Blutung, die primäre Todesursache war oder direkt am Eintritt des Todes beteiligt war.</p> <p>Größere Blutungen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert), klinisch relevante nicht größere Blutungen und kleinere Blutungen wurden nicht durch das Gremium bestätigt.</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.</p>

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Tödliche Blutung** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AVERROES (CV185048)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AVERROES (CV185048):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für für Endpunkt **Tödliche Blutung** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Tödliche Blutung	2605	5 (0,168)	2596	5 (0,170)	0,988 [0,286; 3,414]	0,9851

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ergibt sich kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Tödliche Blutung“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Tödliche Blutung“ konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 1,2% (HR 0,988; 95%-KI: 0,286-3,414) gezeigt werden. Diese Reduktion war allerdings statistisch nicht signifikant.

4.3.1.3.1.20 Endpunkt ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung – RCT

Tabelle 4-75: Operationalisierung von Endpunkt **ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung**

Studie	Operationalisierung
AVERROES	<p><u>ISTH größere Blutung</u> war (in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)) definiert als eine klinisch akute Blutung, die von einem oder mehreren der folgenden Umstände begleitet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobinabfall ≥ 2 g/dL während einer 24-Stunden Periode • Transfusion von 2 oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentrat • Blutung, welche mindestens in einer der folgenden, kritischen Körperregionen auftrat: <ul style="list-style-type: none"> ○ intrakraniell, ○ intraspinal, ○ intraokulär (innerhalb des Auges; eine konjunktivale Blutung wurde nicht als intraokulare Blutung gewertet), ○ perikardial, ○ intraartikulär, ○ intramuskulär mit Kompartmentsyndrom, ○ retroperitoneal • Blutung mit tödlichem Ausgang <p><u>ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung</u></p> <p>ISTH klinisch relevante, nicht größere Blutung war definiert als eine klinisch akute Blutung, welche nicht den zusätzlichen Kriterien einer ISTH größere Blutung entsprach, und welche mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinikeinweisung auf Grund der Blutung, • Medizinische oder chirurgische Behandlung der Blutung durch einen Arzt, • Modifizierung der anti-thrombotischen Therapie (antikoagulatorisch oder plättchenhemmend) <p>Größere Blutungen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert), klinisch relevante nicht größere Blutungen und kleinere Blutungen wurden nicht durch das Gremium bestätigt.</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.</p>

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AVERROES (CV185048)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AVERROES (CV185048):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Endpunkt **ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung	2605	125 (4,292)	2596	90 (3,103)	1,383 [1,054; 1,813]	0,0191

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ergibt sich ein **geringer Schaden** für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für ein Ereignis um 38,3% (HR 1,383; 95%-KI: 1,054-1,813) nachgewiesen werden.

4.3.1.3.1.21 Endpunkt ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung – RCT

Tabelle 4-78: Operationalisierung von Endpunkt **ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung**

Studie	Operationalisierung
AVERROES	<p>ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung war definiert als eine klinisch akute Blutung, welche nicht den zusätzlichen Kriterien einer ISTH größere Blutung entsprach, und welche mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinikeinweisung auf Grund der Blutung, • Medizinische oder chirurgische Behandlung der Blutung durch einen Arzt, • Modifizierung der anti-thrombotischen Therapie (antikoagulatorisch oder plättchenhemmend) <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.</p>

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AVERROES (CV185048)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AVERROES (CV185048):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Zur Berücksichtigung von

Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Endpunkt **ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung	2605	86 (2,944)	2596	65 (2,237)	1,316 [0,953; 1,816]	0,0949

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ergibt sich **kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden** für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung“ konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine Erhöhung des Risikos für ein Ereignis um 31,6% (HR 1,316; 95%-KI: 0,953-1,816) beobachtet werden. Diese Erhöhung war allerdings statistisch nicht signifikant.

4.3.1.3.1.22 Endpunkt ISTH kleinere Blutung – RCT

Tabelle 4-81: Operationalisierung von Endpunkt **ISTH kleinere Blutung**

Studie	Operationalisierung
AVERROES	ISTH kleinere Blutung war definiert als eine klinisch akute Blutung, die weder die Kriterien einer ISTH größeren Blutung noch die einer ISTH klinisch relevanten, nicht größeren Blutung erfüllte. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **ISTH kleinere Blutung** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AVERROES (CV185048)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AVERROES (CV185048):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Endpunkt **ISTH kleinere Blutung** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
ISTH kleinere Blutung	2605	186 (6,566)	2596	131 (4,600)	1,422 [1,137; 1,778]	0,0020

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ergibt sich ein **geringer Schaden** für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH kleinere Blutung“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH kleinere Blutung“ konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für ein Ereignis um 42,2% (HR 1,422; 95%-KI: 1,137-1,778) nachgewiesen werden.

4.3.1.3.1.23 Endpunkt Alle Blutungen – RCTTabelle 4-84: Operationalisierung von Endpunkt **Alle Blutungen**

Studie	Operationalisierung
AVERROES	<p data-bbox="373 376 1374 465"><u>ISTH größere Blutung</u> war (in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)) definiert als eine klinisch akute Blutung, die von einem oder mehreren der folgenden Umstände begleitet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="421 499 1158 528">• Hämoglobinabfall ≥ 2 g/dL während einer 24-Stunden Periode <li data-bbox="421 539 1150 568">• Transfusion von 2 oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentrat <li data-bbox="421 580 1310 640">• Blutung, welche mindestens in einer der folgenden, kritischen Körperregionen auftrat: <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="517 651 703 680">○ intrakraniell, <li data-bbox="517 692 687 721">○ intraspinal, <li data-bbox="517 732 1358 792">○ intraokulär (innerhalb des Auges; eine konjunktivale Blutung wurde nicht als intraokulare Blutung gewertet), <li data-bbox="517 804 687 833">○ perikardial, <li data-bbox="517 844 711 873">○ intraartikulär, <li data-bbox="517 884 1015 913">○ intramuskulär mit Kompartmentsyndrom, <li data-bbox="517 925 727 954">○ retroperitoneal <li data-bbox="421 965 815 994">• Blutung mit tödlichem Ausgang <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="517 1016 1270 1077">○ Tödliche Blutung wurde definiert als eine Blutung, die primäre Todesursache war oder direkt am Eintritt des Todes beteiligt war. <p data-bbox="373 1144 871 1173"><u>ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung</u></p> <p data-bbox="373 1184 1358 1267">ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung war definiert als eine klinisch akute Blutung, welche nicht den zusätzlichen Kriterien einer ISTH größere Blutung entsprach, und welche mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="421 1290 919 1319">• Klinikeinweisung auf Grund der Blutung, <li data-bbox="421 1330 1270 1359">• Medizinische oder chirurgische Behandlung der Blutung durch einen Arzt, <li data-bbox="421 1370 1374 1431">• Modifizierung der anti-thrombotischen Therapie (antikoagulatorisch oder plättchenhemmend) <p data-bbox="373 1464 1382 1547"><u>ISTH kleinere Blutung</u> war definiert als eine klinisch akute Blutung, die weder die Kriterien einer ISTH größeren Blutung noch die einer ISTH klinisch relevanten, nicht größeren Blutung erfüllte.</p> <p data-bbox="373 1603 1382 1686">Größere Blutungen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert), klinisch relevante nicht größere Blutungen und kleinere Blutungen wurden nicht durch das Gremium bestätigt.</p> <p data-bbox="373 1742 1374 1800">Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.</p>

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Alle Blutungen** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AVERROES (CV185048)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AVERROES (CV185048):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Endpunkt **Alle Blutungen** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Alle Blutungen	2605	300 (10,790)	2596	221 (7,870)	1,366 [1,148; 1,625]	0,0004

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ergibt sich ein **geringer Schaden** für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Alle Blutungen“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Alle Blutungen“ konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für ein Ereignis um 36,6% (HR 1,366; 95%-KI: 1,148-1,625) nachgewiesen werden.

4.3.1.3.1.24 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT

Tabelle 4-87: Operationalisierung von Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse (UE)**

Studie	Operationalisierung
AVERROES	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden durch spontane Berichterstattung als auch durch offene Befragung, Untersuchung und Befunderhebung erfasst (um eine Verzerrung zu vermeiden, durften Studienteilnehmer nicht nach dem Auftreten einer oder mehrerer spezifisch benannter UEs gefragt werden).</p> <p>Wenn bekannt, sollte die Diagnose der Grunderkrankung anstelle einzelner Symptome der Grunderkrankung dokumentiert werden. Die folgende Information wurde für alle UEs erhoben: Beginn, Dauer, Intensität, Schweregrad, Zusammenhang mit der Behandlung mit dem geprüften Arzneimittel/Prüfsubstanz [einheitliches Wording notwendig], eingeleitete Maßnahmen.</p> <p>Der Prüfarzt war dafür verantwortlich, dem Sponsor und Ethikkommissionen auf Anfrage zusätzliche Informationen zur Verfügung zu stellen, insbesondere bei Todesfällen. Das Ausfüllen zusätzlicher Datenbögen zu während der Studie beobachteten/identifizierten UEs und Abweichungen von Laborwerten konnte angefordert werden.</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.</p>

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse (UE)** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AVERROES (CV185048)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AVERROES (CV185048):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war.

Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse (UE)** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse (UE)	2605	1691 (103,520)	2596	1781 (117,218)	0,903 [0,845; 0,966]	0,0028

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist ein **Beleg** für einen **geringen** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 9,7% (HR 0,903; 95%-KI: 0,845-0,966) nachgewiesen werden.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen als **gering** zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der AVERROES-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

4.3.1.3.1.25 Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – RCTTabelle 4-90: Operationalisierung von Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**

Studie	Operationalisierung
AVERROES	<p>Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) erfasst werden, eingeschlossen solche, von denen ein Zusammenhang mit Protokoll spezifischen Maßnahmen/Abläufen (Prozeduren) angenommen wurde.</p> <p>Alle SUEs, die bis zu 30 Tagen nach Beendigung der Einnahme des geprüften Arzneimittels auftraten, wurden erfasst. Sofern zutreffend, mussten SUEs erfasst werden, die im Zusammenhang mit zusätzlichen Protokoll-bedingten Prozeduren auftraten (z. B. einer Hautbiopsie während der Nachbeobachtungsphase der Studie). Der Prüfartz musste den Sponsor (BMS) von jeder SUE unterrichten, die nach diesem Zeitraum auftrat, und von der angenommen wurde, dass der Zusammenhang mit der Einnahme des geprüften Arzneimittels oder mit Protokoll spezifischen Prozeduren sicher, wahrscheinlich oder möglich war.</p> <p>SUE mussten, unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, auf den SUE Datenbögen dokumentiert und innerhalb 24 Stunden an den Sponsor (BMS) oder dessen Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer Anforderungen sicherzustellen.</p> <p>Ein SUE Bericht war (auch) in jedem Fall zu erstellen, in dem es Zweifel zum Schweregrad (schwerwiegendes UE oder nicht) gab.</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.</p>

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AVERROES (CV185048)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AVERROES (CV185048):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war.

Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	2605	612 (22,954)	2596	746 (28,837)	0,797 [0,716; 0,886]	<0,0001

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist ein **Beleg** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 20,3% (HR 0,797; 95%-KI: 0,716-0,886) nachgewiesen werden.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen als **beträchtlich** zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der AVERROES-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

4.3.1.3.1.26 Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) – RCTTabelle 4-93: Operationalisierung von Endpunkt **Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)**

Studie	Operationalisierung
AVERROES	Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse umfasste alle schwerwiegenden und nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die mit oder nach der ersten Dosis des geprüften Arzneimittels auftraten, und für die die ergriffene Maßnahme hinsichtlich des geprüften Arzneimittels "Einnahme des Arzneimittels abgebrochen" lautete. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.

Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AVERROES (CV185048)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AVERROES (CV185048):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Endpunkt **Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Therapieabbruch wegen	2605	245 (8,325)	2596	340 (11,768)	0,708 [0,601; 0,834]	<0,0001

unerwünschter Ereignisse (UE)

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
--

KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist ein **Beleg** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)“ konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 29,2% (HR 0,708; 95%-KI: 0,601-0,834) nachgewiesen werden.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen als **beträchtlich** zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der AVERROES-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

4.3.1.3.1.27 Endpunkt Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität – RCT

Tabelle 4-96: Operationalisierung von Endpunkt **Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität**

Studie	Operationalisierung
AVERROES	<p>Der Klinische Nettoeffekt war definiert als Kombinationsendpunkt der Ereignisse:</p> <p><u>Schlaganfall</u></p> <p>Die Diagnose Schlaganfall erforderte plötzlich aufgetretene fokale neurologische Symptome, welche mindestens 24 Stunden andauerten. Es wurde ausdrücklich empfohlen (war aber kein Erfordernis), ein bildgebendes Verfahren wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) einzusetzen. Alle Schlaganfälle wurden als eindeutig ischämisch, eindeutig hämorrhagisch oder als Typ „nicht eindeutig“ klassifiziert.</p> <p>Eine bildgebende Gefäßdarstellung wurde empfohlen – wann immer verfügbar -, war aber kein Erfordernis, um eine Unterteilung von ischämischen Schlaganfällen in kardioembolische, lakunäre oder große (gehirnversorgende) Gefäße betreffende Ereignisse vorzunehmen.</p> <p><u>Systemische Embolie</u></p> <p>Das Auftreten einer systemischen Embolie wurde postuliert, wenn das klinische Bild des Patienten mit einem akuten, arteriellen Durchblutungsverlust in einem oder mehreren, peripheren, arteriellen Gefäßen übereinstimmte, wobei die embolische Ursache dieses arteriellen Durchblutungsverlustes durch OP-Präparate, Autopsie, Angiographie, oder andere objektive Untersuchungsverfahren nachgewiesen werden musste.</p> <p><u>ISTH größere Blutung</u> war (in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)“) definiert als eine klinisch akute Blutung, die von einem oder mehreren der folgenden Umstände begleitet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobinabfall ≥ 2 g/dL während einer 24-Stunden Periode • Transfusion von 2 oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentrat • Blutung, welche mindestens in einer der folgenden, kritischen Körperregionen auftrat: <ul style="list-style-type: none"> ○ intrakraniell, ○ intraspinal, ○ intraokulär (innerhalb des Auges; eine konjunktivale Blutung wurde nicht als intraokulare Blutung gewertet), ○ perikardial, ○ intraartikulär, ○ intramuskulär mit Kompartmentsyndrom, ○ retroperitoneal • Blutung mit tödlichem Ausgang <ul style="list-style-type: none"> ○ Tödliche Blutung wurde definiert als eine Blutung, die primäre Todesursache war oder direkt am Eintritt des Todes beteiligt war. <p><u>Gesamtmortalität</u></p> <p>Todesfälle wurden in kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Todesfälle eingeteilt, wobei alle unbeobachteten Todesfälle solange als kardiovaskuläre Todesfälle klassifiziert wurden, bis eine nicht-kardiovaskuläre Todesursache dokumentiert wurde.</p> <p><u>Vaskuläre Todesfälle</u></p>

<p>Diese Kategorie umfasste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kardiale Todesfälle, z. B. <ul style="list-style-type: none"> ○ kardiogener Schock, ○ Arrhythmie/plötzlicher (Herz)tod, ○ Herzruptur • andere vaskulär bedingte Todesfälle, z. B. <ul style="list-style-type: none"> ○ Schlaganfall, ○ Lungenembolie, ○ Ruptur oder Dissektion eines Aortenaneurysmas • alle Todesfälle auf Grund einer Blutung wurden als kardiovaskuläre Todesfälle klassifiziert <p>.</p> <p><u>Nicht-vaskuläre Todesfälle</u></p> <p>Diese Kategorie umfasste alle Todesfälle mit einer eindeutig nicht kardialen und nicht-vaskulären Todesursache wie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respiratorische Insuffizienz (unter Ausschluss von kardiogenem Lungenödem), • Infektion/Sepsis, • Neoplastische Erkrankung, • Trauma (inklusive Selbstmord und Mord) <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>
--

Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AVERROES (CV185048)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AVERROES (CV185048):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Endpunkt **Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Kombinations- endpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität	2607	167 (5,786)	2596	227 (7,929)	0,730 [0,598; 0,892]	0,0020

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist ein **Beleg** für einen **erheblichen** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität“ konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 27,0% (HR 0,730; 95%-KI: 0,598-0,892) nachgewiesen werden.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer weitgehenden Vermeidung einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer, einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen sowie der weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen als **erheblich** zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der AVERROES-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Für die AVERROES-Studie (AVERROES \leq 250_mg-ASS-Population) wurden prädefinierte Subgruppenanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt (Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie) und den primären blutungsbezogenen Endpunkt (ISTH größere Blutung) laut statistischem Analyseplan durchgeführt. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser prädefinierten Subgruppen dargestellt.

Darüber hinaus sind Subgruppenanalysen auch für die anderen patientenrelevanten Endpunkte und für einige zusätzlich definierte Subgruppen durchgeführt worden, deren Ergebnisse ebenfalls in den nachfolgenden Tabellen dargestellt sind.

Es wurde nur eine RCT von Apixaban versus zweckmäßige Vergleichstherapie (ASS) identifiziert und für das vorliegende Dossier gesondert ausgewertet (AVERROES \leq 250 mg-ASS-Population). Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt GesamtmortalitätTabelle 4-99: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Gesamtmortalität** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,6409
Ungeeignet für VKA-Therapie	0,5279
Grund ungeeignet für VKA-Therapie	0,1352
Apixaban-Dosis	0,9360
ASS-Dosis	0,0410
Geographische Region	0,1289
Alter	0,0816
Geschlecht	0,2050
Ethnie	0,5292
Volkszugehörigkeit	0,4083
Gewicht	0,6518
Body Mass Index	0,1112
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,6351
Anzahl Risikofaktoren	0,2549
CHADS ₂ -Score	0,6289
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,9717
Alter ≥ 75 Jahre	0,1751
Diabetes mellitus	0,7872
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,4552
Herzinsuffizienz	0,6656

ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 , diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Tabelle 4-100: Endpunkt **Gesamtmortalität** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Gesamtmortalität²						
Alle Patienten	2607	109 (3,729)	2596	131 (4,473)	0,834 [0,647; 1,075]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Gesamt mortalität²						
					0,1613	
Grund ungeeignet für VKA-Therapie						0,1352
Patient verweigert VKA (einziger Grund)	366	4 (0,959)	354	13 (3,211)	0,219 [0,062; 0,769]	
CHADS ₂ = 1 und Arzt empfiehlt keinen VKA (einziger Grund)	260	8 (2,849)	281	7 (2,241)	1,351 [0,487; 3,747]	
Alle anderen Gründe	1980	97 (4,360)	1961	111 (5,019)	0,871 [0,663; 1,144]	
ASS-Dosis						0,0410
1-mal tgl. 81 mg	1816	73 (3,563)	1786	104 (5,142)	0,691 [0,512; 0,932]	
1-mal tgl. 162 mg	718	35 (4,397)	750	25 (2,990)	1,479 [0,885; 2,471]	
1-mal tgl. 243 mg	73	1 (1,280)	60	2 (2,845)	0,495 [0,045; 5,499]	
Geographische Region						0,1289
Nordamerika	285	19 (5,072)	290	15 (3,846)	1,313 [0,667; 2,585]	
Lateinamerika	575	27 (4,386)	582	38 (6,190)	0,709 [0,433; 1,162]	
Europa	1205	39 (2,757)	1181	59 (4,238)	0,650 [0,434; 0,974]	
Asien/Pazifischer Raum	542	24 (4,632)	543	19 (3,564)	1,308 [0,717; 2,388]	
Alter						0,0816
<65 Jahre	797	22 (2,459)	804	13 (1,405)	1,751	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Gesamt mortalität²						
					[0,882; 3,476]	
65-<75 Jahre	974	32 (2,908)	876	36 (3,680)	0,794 [0,493; 1,278]	
≥75 Jahre	836	55 (5,927)	916	82 (7,997)	0,735 [0,522; 1,035]	
Geschlecht						0,2050
Männer	1518	66 (3,902)	1494	68 (4,051)	0,966 [0,688; 1,355]	
Frauen	1089	43 (3,492)	1102	63 (5,038)	0,695 [0,471; 1,024]	
Body Mass Index						0,1112
≤28 kg/m ²	1378	75 (5,083)	1395	75 (4,921)	1,032 [0,749; 1,421]	
>28-33 kg/m ²	782	26 (2,862)	751	41 (4,699)	0,606 [0,371; 0,990]	
>33 kg/m ²	443	8 (1,497)	446	15 (2,845)	0,518 [0,220; 1,223]	
CHADS₂-Score						0,6289
≤1	973	22 (2,019)	987	20 (1,820)	1,113 [0,607; 2,040]	
2	963	37 (3,371)	867	44 (4,358)	0,776 [0,501; 1,202]	
≥3	671	50 (6,795)	742	67 (8,166)	0,832 [0,577; 1,200]	
Alter ≥75 Jahre						0,1751

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Gesamtmortalität²						
Ja	836	55 (5,927)	916	82 (7,977)	0,735 [0,522; 1,035]	
Nein	1771	54 (2,707)	1680	49 (2,574)	1,054 [0,716; 1,551]	
<p>1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).</p> <p>2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-18.</p> <p>ASS = Acetylsalicylsäure, CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age \geq75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte), KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, N.E. = non-estimable (nicht berechenbar), TIA = transitorische ischämische Attacke, VKA = Vitamin-K-Antagonist, vs. = versus.</p>						

Fazit Endpunkt „Gesamtmortalität“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Grund ungeeignet für VKA-Therapie“, „ASS-Dosis“, „Geographische Region“, „Alter“, „Body Mass Index“ und „Alter \geq 75 Jahre“ ergaben sich mit p-Werten für den Interaktionsterm von $<0,2$ Hinweise auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Kardiovaskuläre MortalitätTabelle 4-101: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Kardiovaskuläre Mortalität** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,8620
Ungeeignet für VKA-Therapie	0,9902
Grund ungeeignet für VKA-Therapie	0,2091
Apixaban-Dosis	0,7795
ASS-Dosis	0,1976
Geographische Region	0,0582
Alter	0,0734
Geschlecht	0,2934
Ethnie	0,4848
Volkszugehörigkeit	0,6995
Gewicht	0,9720
Body Mass Index	0,0701
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,5123
Anzahl Risikofaktoren	0,0565
CHADS ₂ -Score	0,1707
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,7349
Alter ≥ 75 Jahre	0,1770
Diabetes mellitus	0,2914
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,7781
Herzinsuffizienz	0,4742
ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 , diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.	

Tabelle 4-102: Endpunkt **Kardiovaskuläre Mortalität** in Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Kardiovaskuläre Mortalität²						
Alle Patienten	2607	82 (2,805)	2596	90 (3,073)	0,912 [0,676; 1,230]	0,5451
ASS-Dosis						0,1976
1-mal tgl. 81 mg	1816	55 (2,685)	1786	71 (3,510)	0,761 [0,535; 1,083]	
1-mal tgl. 162 mg	718	26 (3,266)	750	19 (2,272)	1,445 [0,800; 2,612]	
1-mal tgl. 243 mg	73	1 (1,280)	60	0 (0,000)	N.E. [N.E.; N.E:]	
Geographische Region						0,0582
Nordamerika	285	13 (3,470)	290	8 (2,051)	1,678 [0,695; 4,052]	
Lateinamerika	575	21 (3,411)	582	23 (3,747)	0,912 [0,505; 1,648]	
Europa	1205	25 (1,767)	1181	43 (3,089)	0,571 [0,349; 0,935]	
Asien/Pazifischer Raum	542	23 (4,439)	543	16 (3,001)	1,486 [0,785; 2,814]	
Alter						0,0734
<65 Jahre	797	20 (2,235)	804	10 (1,081)	2,065 [0,967; 4,412]	
65–<75 Jahre	974	24 (2,181)	876	26 (2,658)	0,823 [0,472; 1,433]	
≥ 75 Jahre	836	38 (4,095)	916	54 (5,266)	0,767	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interak- tionstest (p-Wert)
Kardiovaskuläre Mortalität²						
					[0,506; 1,164]	
Geschlecht						0,2934
Männer	1518	47 (2,779)	1494	44 (2,621)	1,064 [0,705; 1,604]	
Frauen	1089	35 (2,842)	1102	46 (3,679)	0,773 [0,498; 1,200]	
Body Mass Index						0,0701
≤28 kg/m ²	1378	60 (4,066)	1395	53 (3,477)	1,166 [0,806; 1,687]	
>28-33 kg/m ²	782	19 (2,091)	751	28 (3,209)	0,647 [0,361; 1,159]	
>33 kg/m ²	443	3 (0,561)	446	9 (1,707)	0,321 [0,087; 1,186]	
Anzahl Risikofaktoren						0,0565
≤1	988	17 (1,546)	987	9 (0,821)	1,887 [0,841; 4,234]	
≥2	1619	65 (3,566)	1609	81 (4,419)	0,806 [0,581; 1,117]	
CHADS ₂ -Score						0,1707
≤1	973	17 (1,560)	987	9 (0,819)	1,912 [0,852; 4,289]	
2	963	29 (2,643)	867	32 (3,170)	0,834 [0,505; 1,379]	
≥3	671	36 (4,892)	742	49 (5,972)	0,818 [0,532; 1,258]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Kardiovaskuläre Mortalität²						
Alter ≥ 75 Jahre						0,1770
Ja	836	38 (4,095)	916	54 (5,266)	0,767 [0,506; 1,164]	
Nein	1771	44 (2,206)	1680	36 (1,891)	1,166 [0,750; 1,811]	
<p>1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).</p> <p>2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-21.</p> <p>ASS = Acetylsalicylsäure, CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte), KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, N.E. = non-estimable (nicht berechenbar), TIA = transitorische ischämische Attacke, VKA = Vitamin-K-Antagonist, vs. = versus.</p>						

Fazit Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“:

Für die Subgruppenanalysen nach „ASS-Dosis“, „Geographische Region“, „Alter“, „Body Mass Index“, „Anzahl Risikofaktoren“, „CHADS₂-Score“ und „Alter ≥ 75 Jahre“ ergaben sich mit p-Werten für den Interaktionsterm von $< 0,2$ Hinweise auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie**

Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions p-Wert
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,1196
Ungeeignet für VKA-Therapie	0,1232
Grund ungeeignet für VKA-Therapie	0,1111
Apixaban-Dosis	0,2788
ASS-Dosis	0,8353
Geographische Region	0,1004
Alter	0,1179
Geschlecht	0,5760
Ethnie	0,3665
Volkszugehörigkeit	0,0249
Gewicht	0,0305
Body Mass Index	0,0505
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,2643
Anzahl Risikofaktoren	0,2557
CHADS ₂ -Score	0,3676
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,1650
Alter ≥75 Jahre	0,0897
Diabetes mellitus	0,2201
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,4680
Herzinsuffizienz	0,4936

ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Tabelle 4-104: Endpunkt **Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie²						
Alle Patienten	2607	51 (1,757)	2596	107 (3,723)	0,472 [0,338; 0,659] <0,0001	
Vorausgegangene VKA-Therapie						0,1196
Ja	1012	17 (1,503)	1017	50 (4,434)	0,339 [0,196; 0,588]	
Nein	1594	34 (1,919)	1579	57 (3,263)	0,590 [0,386; 0,901]	
Ungeeignet für VKA-Therapie						0,1232
Nachgewiesen	999	17 (1,523)	1008	50 (4,480)	0,340 [0,196; 0,589]	
Erwartet	1608	34 (1,902)	1588	57 (3,242)	0,588 [0,385; 0,899]	
Grund ungeeignet für VKA-Therapie						0,1111
Patient verweigert VKA (einziger Grund)	366	6 (1,451)	354	16 (4,046)	0,360 [0,141; 0,921]	
CHADS ₂ = 1 und Arzt empfiehlt keinen VKA (einziger Grund)	260	4 (1,431)	281	1 (0,320)	4,358 [0,487; 38,997]	
Alle anderen Gründe	1980	41 (1,855)	1961	90 (4,154)	0,448 [0,309; 0,648]	
Geographische Region						0,1004
Nordamerika	285	5 (1,341)	290	15 (3,937)	0,341 [0,124; 0,938]	
Lateinamerika	575	8 (1,307)	582	31 (5,177)	0,254 [0,117; 0,554]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie²						
Europa	1205	23 (1,640)	1181	44 (3,215)	0,512 [0,309; 0,847]	
Asien/Pazifischer Raum	542	15 (2,905)	543	17 (3,232)	0,902 [0,450; 1,806]	
Alter						0,1179
<65 Jahre	797	7 (0,786)	804	18 (1,971)	0,396 [0,165; 0,948]	
65–<75 Jahre	974	24 (2,201)	876	28 (2,897)	0,762 [0,442; 1,315]	
≥75 Jahre	836	20 (2,169)	916	61 (6,133)	0,355 [0,214; 0,588]	
Geschlecht						0,5760
Männer	1518	26 (1,546)	1494	49 (2,964)	0,523 [0,325; 0,841]	
Frauen	1089	25 (2,046)	1102	58 (4,750)	0,431 [0,270; 0,689]	
Volkszugehörigkeit						0,0249
Lateinameri- kanisch	544	6 (1,039)	547	30 (5,326)	0,196 [0,082; 0,471]	
Nicht latein- amerikanisch	2042	45 (1,956)	2020	77 (3,380)	0,580 [0,402; 0,838]	
Gewicht						0,0305
≤60 kg	446	18 (4,031)	404	19 (4,613)	0,868 [0,456; 1,655]	
>60 kg	2161	33 (1,343)	2191	88 (3, 575)	0,377 [0,253; 0,562]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie²						
Body Mass Index						
≤28 kg/m ²	1378	34 (2,321)	1395	52 (3,471)	0,669 [0,434; 1,031]	0,0505
>28-33 kg/m ²	782	14 (1,555)	751	38 (4,446)	0,350 [0,190; 0,647]	
>33 kg/m ²	443	3 (0,562)	446	17 (3,294)	0,172 [0,051; 0,588]	
CHADS₂-Score						
≤1	973	12 (1,104)	987	17 (1,558)	0,707 [0,338; 1,481]	0,3676
2	963	23 (2,120)	867	42 (4,275)	0,497 [0,299; 0,826]	
≥3	671	16 (2,189)	742	48 (5,996)	0,364 [0,207; 0,642]	
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA						
Ja	373	10 (2,558)	352	31 (8,409)	0,303 [0,149; 0,618]	0,1650
Nein	2234	41 (1,632)	2244	76 (3,033)	0,538 [0,368; 0,787]	
Alter ≥75 Jahre						
Ja	836	20 (2,169)	916	61 (6,133)	0,355 [0,214; 0,588]	0,0897
Nein	1771	31 (1,565)	1680	46 (2,447)	0,640 [0,406; 1,010]	
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie²						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-24.						
ASS = Acetylsalicylsäure, CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte), KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, TIA = transitorische ischämische Attacke, VKA = Vitamin-K-Antagonist, vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Vorausgegangene VKA-Therapie“, „Ungeeignet für VKA-Therapie“, „Grund ungeeignet für VKA-Therapie“, „Geographische Region“, „Alter“, „Volkszugehörigkeit“, „Gewicht“, „Body Mass Index“, „Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA“ und „Alter ≥75 Jahre“ ergaben sich mit p-Werten für den Interaktionsterm von <0,2 Hinweise auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt SchlaganfallTabelle 4-105: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Schlaganfall** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,1472
Ungeeignet für VKA-Therapie	0,1512
Grund ungeeignet für VKA-Therapie	0,0897
Apixaban-Dosis	0,3283
ASS-Dosis	0,9824
Geographische Region	0,0745
Alter	0,1020
Geschlecht	0,5583
Ethnie	0,3392
Volkszugehörigkeit	0,0238
Gewicht	0,0111
Body Mass Index	0,0536
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,2864
Anzahl Risikofaktoren	0,1833
CHADS ₂ -Score	0,3243
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,2451
Alter ≥75 Jahre	0,0609
Diabetes mellitus	0,2096
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,6321
Herzinsuffizienz	0,4242

ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Tabelle 4-106: Endpunkt **Schlaganfall** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Schlaganfall²						
Alle Patienten	2607	49 (1,687)	2596	99 (3,343)	0,491 [0,349; 0,692] <0,0001	
Vorausgegangene VKA-Therapie						0,1472
Ja	1012	16 (1,413)	1017	45 (3,971)	0,356 [0,201; 0,629]	
Nein	1594	33 (1,863)	1579	54 (3,087)	0,604 [0,392; 0,931]	
Ungeeignet für VKA-Therapie						0,1512
Nachgewiesen	999	16 (1,432)	1008	45 (4,012)	0,357 [0,202; 0,631]	
Erwartet	1608	33 (1,846)	1588	54 (3,066)	0,602 [0,391; 0,929]	
Grund ungeeignet für VKA-Therapie						0,0897
Patient verweigert VKA (einziger Grund)	366	5 (1,206)	354	16 (4,040)	0,300 [0,110; 0,819]	
CHADS ₂ = 1 und Arzt empfiehlt keinen VKA (einziger Grund)	260	4 (1,431)	281	1 (0,320)	4,358 [0,487; 38,997]	
Alle anderen Gründe	1980	40 (1,810)	1961	82 (3,772)	0,480 [0,329; 0,701]	
Geographische Region						0,0745
Nordamerika	285	4 (1,073)	290	14 (3,656)	0,296 [0,097; 0,898]	
Lateinamerika	575	8 (1,307)	582	30 (5,002)	0,263 [0,121; 0,574]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Schlaganfall²						
Europa	1205	22 (1,568)	1181	39 (2,840)	0,551 [0,327; 0,930]	
Asien/Pazifischer Raum	542	15 (2,905)	543	16 (3,037)	0,960 [0,475; 1,942]	
Alter						0,1020
<65 Jahre	797	7 (0,786)	804	16 (1,746)	0,445 [0,183; 1,082]	
65–<75 Jahre	974	23 (2,107)	876	25 (2,585)	0,819 [0,465; 1,442]	
≥75 Jahre	836	19 (2,060)	916	58 (5,805)	0,356 [0,212; 0,598]	
Geschlecht						0,5583
Männer	1518	26 (1,546)	1494	47 (2,873)	0,546 [0,338; 0,882]	
Frauen	1089	23 (1,880)	1102	52 (4,242)	0,443 [0,271; 0,724]	
Volkszugehörigkeit						0,0238
Lateinameri- kanisch	544	6 (1,039)	547	29 (5,139)	0,203 [0,084; 0,489]	
Nicht latein- amerikanisch	2042	43 (1,868)	2020	70 (3,063)	0,611 [0,418; 0,893]	
Gewicht						0,0111
≤60 kg	446	18 (4,031)	404	16 (3,854)	1,040 [0,530; 2,040]	
>60 kg	2161	31 (1,261)	2191	83 (3,365)	0,375 [0,248; 0,567]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interak- tionstest (p-Wert)
Schlaganfall²						
Body Mass Index						
≤28 kg/m ²	1378	33 (2,253)	1395	48 (3,197)	0,704 [0,452; 1,097]	0,0536
>28-33 kg/m ²	782	13 (1,442)	751	36 (4,197)	0,343 [0,182; 0,647]	
>33 kg/m ²	443	3 (0,562)	446	15 (2,895)	0,195 [0,056; 0,672]	
Anzahl Risikofaktoren						
≤1	988	13 (1,186)	987	17 (1,561)	0,759 [0,369; 1,563]	0,1833
≥2	1619	36 (1,991)	1609	82 (4,572)	0,435 [0,294; 0,644]	
CHADS₂-Score						
≤1	973	12 (1,104)	987	15 (1,372)	0,802 [0,375; 1,714]	0,3243
2	963	21 (1,933)	867	39 (3,949)	0,489 [0,287; 0,831]	
≥3	671	16 (2,189)	742	45 (5,610)	0,389 [0,220; 0,689]	
Alter ≥75 Jahre						
Ja	836	19 (2,060)	916	58 (5,805)	0,356 [0,212; 0,598]	0,0609
Nein	1771	30 (1,513)	1680	41 (2,177)	0,695 [0,434; 1,112]	
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Schlaganfall²						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-27.						
ASS = Acetylsalicylsäure, CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung der Höhe des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte), KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, TIA = transitorische ischämische Attacke, VKA = Vitamin-K-Antagonist, vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „Schlaganfall“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Vorausgegangene VKA-Therapie“, „Ungeeignet für VKA-Therapie“, „Grund ungeeignet für VKA-Therapie“, „Geographische Region“, „Alter“, „Volkszugehörigkeit“, „Gewicht“, „Body Mass Index“, „Anzahl Risikofaktoren“ und „Alter ≥75 Jahre“ ergaben sich mit p-Werten für den Interaktionsterm von <0,2 Hinweise auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache

Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,2830
Ungeeignet für VKA-Therapie	0,2889
Grund ungeeignet für VKA-Therapie	0,1784
Apixaban-Dosis	0,3643
ASS-Dosis	0,7416
Geographische Region	0,0388
Alter	0,3612
Geschlecht	0,7124
Ethnie	0,2275
Volkszugehörigkeit	0,0253
Gewicht	0,0123
Body Mass Index	0,0977
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,2856
Anzahl Risikofaktoren	0,3573
CHADS ₂ -Score	0,5961
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,3482
Alter ≥75 Jahre	0,1600
Diabetes mellitus	0,0864
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,6987
Herzinsuffizienz	0,3705

ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung der Höhe des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Tabelle 4-108: Endpunkt **Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache²						
Alle Patienten	2607	43 (1,479)	2596	91 (3,155)	0,469 [0,326; 0,674] <0,0001	
Grund ungeeignet für VKA-Therapie						0,1784
Patient verweigert VKA (einziger Grund)	366	5 (1,206)	354	15 (3,785)	0,320 [0,116; 0,880]	
CHADS ₂ = 1 und Arzt empfiehlt keinen VKA (einziger Grund)	260	3 (1,073)	281	1 (0,320)	3,294 [0,343; 31,667]	
Alle anderen Gründe	1980	35 (1,582)	1961	75 (3,447)	0,459 [0,307; 0,686]	
Geographische Region						0,0388
Nordamerika	285	3 (0,805)	290	12 (3,127)	0,258 [0,073; 0,914]	
Lateinamerika	575	6 (0,978)	582	28 (4,666)	0,211 [0,088; 0,511]	
Europa	1205	20 (1,424)	1181	37 (2,694)	0,528 [0,307; 0,910]	
Asien/Pazifischer Raum	542	14 (2,712)	543	14 (2,656)	1,025 [0,489; 2,151]	
Alter						0,3612
<65 Jahre	797	7 (0,786)	804	14 (1,527)	0,509 [0,205; 1,261]	
65–<75 Jahre	974	18 (1,648)	876	24 (2,481)	0,667 [0,362; 1,229]	
≥75 Jahre	836	18 (1,949)	916	53 (5,299)	0,369	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache²					[0,216; 0,630]	
Geschlecht						0,7124
Männer	1518	22 (1,308)	1494	43 (2,594)	0,505 [0,302; 0,843]	
Frauen	1089	21 (1,715)	1102	48 (3,912)	0,438 [0,262; 0,732]	
Volkszugehörigkeit						0,0253
Lateinamerikanisch	544	5 (0,864)	547	27 (4,783)	0,182 [0,070; 0,472]	
Nicht lateinamerikanisch	2042	38 (1,650)	2020	64 (2,799)	0,590 [0,395; 0,882]	
Gewicht						0,0123
≤60 kg	446	17 (3,807)	404	16 (3,854)	0,983 [0,496; 1,946]	
>60 kg	2161	26 (1,057)	2191	75 (3,038)	0,348 [0,223; 0,544]	
Body Mass Index						0,0977
≤28 kg/m ²	1378	29 (1,977)	1395	46 (3,062)	0,646 [0,406; 1,028]	
>28-33 kg/m ²	782	12 (1,331)	751	32 (3,729)	0,356 [0,184; 0,692]	
>33 kg/m ²	443	2 (0,374)	446	13 (2,505)	0,151 [0,034; 0,669]	
CHADS₂-Score						0,5961
≤1	973	10 (0,920)	987	15 (1,372)	0,669 [0,300; 1,489]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache²						
2	963	18 (1,655)	867	35 (3,539)	0,466 [0,264; 0,824]	
≥3	671	15 (2,050)	742	41 (5,108)	0,400 [0,222; 0,723]	
Alter ≥75 Jahre						
Ja	836	18 (1,949)	916	53 (5,299)	0,369 [0,216; 0,630]	0,1600
Nein	1771	25 (1,261)	1680	38 (2,017)	0,624 [0,377; 1,034]	
Diabetes mellitus						
Ja	494	14 (2,619)	522	19 (3,270)	0,792 [0,397; 1,580]	0,0864
Nein	2113	29 (1,223)	2074	72 (3,126)	0,391 [0,254; 0,602]	
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-30.						
ASS = Acetylsalicylsäure, CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung der Höhe des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte), KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, TIA = transitorische ischämische Attacke, VKA = Vitamin-K-Antagonist, vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache“:

Für den Endpunkt „Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache“ ergaben sich für die Subgruppenanalysen nach „Grund ungeeignet für VKA-Therapie“, „Geographische Region“, „Volkszugehörigkeit“, „Gewicht“, „Body Mass Index“, „Alter ≥75 Jahre“ und „Diabetes mellitus“ mit p-Werten für den Interaktionsterm von <0,2 Hinweise auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“, „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf weitere Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Ischämischer SchlaganfallTabelle 4-109: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Ischämischer Schlaganfall** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,2913
Ungeeignet für VKA-Therapie	0,2969
Grund ungeeignet für VKA-Therapie	0,3363
Apixaban-Dosis	0,4547
ASS-Dosis	0,8479
Geographische Region	0,0943
Alter	0,7567
Geschlecht	0,8313
Ethnie	0,5570
Volkszugehörigkeit	0,0219
Gewicht	0,1258
Body Mass Index	0,2246
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,3139
Anzahl Risikofaktoren	0,5171
CHADS ₂ -Score	0,7971
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,5415
Alter ≥ 75 Jahre	0,4308
Diabetes mellitus	0,1866
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,7435
Herzinsuffizienz	0,1494
ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 , diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.	

Tabelle 4-110: Endpunkt **Ischämischer Schlaganfall** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Ischämischer Schlaganfall²						
Alle Patienten	2607	31 (1,067)	2596	81 (2,808)	0,380 [0,251; 0,575] <0,0001	
Geographische Region						0,0943
Nordamerika	285	3 (0,805)	290	11 (2,867)	0,281 [0,078; 1,008]	
Lateinamerika	575	3 (0,498)	582	24 (3,999)	0,123 [0,037; 0,409]	
Europa	1205	16 (1,140)	1181	34 (2,475)	0,460 [0,254; 0,833]	
Asien/Pazifischer Raum	542	9 (1,743)	543	12 (2,276)	0,775 [0,326; 1,839]	
Alter						0,7567
<65 Jahre	797	5 (0,561)	804	12 (1,309)	0,425 [0,150; 1,207]	
65–<75 Jahre	974	12 (1,099)	876	23 (2,378)	0,464 [0,231; 0,933]	
≥ 75 Jahre	836	14 (1,516)	916	46 (4,599)	0,331 [0,182; 0,602]	
Geschlecht						0,8313
Männer	1518	14 (0,832)	1494	38 (2,292)	0,363 [0,197; 0,671]	
Frauen	1089	17 (1,389)	1102	43 (3,505)	0,397 [0,226; 0,695]	
Volkszugehörigkeit						0,0219

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Ischämischer Schlaganfall²						
Lateinameri- kanisch	544	2 (0,346)	547	23 (4,074)	0,085 [0,020; 0,362]	
Nicht latein- amerikanisch	2042	29 (1,259)	2020	58 (2,536)	0,497 [0,318; 0,776]	
Gewicht						0,1258
≤60 kg	446	10 (2,239)	404	14 (3,372)	0,654 [0,290; 1,472]	
>60 kg	2161	21 (0,854)	2191	67 (2,714)	0,315 [0,193; 0,514]	
CHADS ₂ -Score						0,7971
≤1	973	6 (0,552)	987	12 (1,098)	0,505 [0,189; 1,345]	
2	963	14 (1,287)	867	33 (3,337)	0,384 [0,206; 0,718]	
≥3	671	11 (1,503)	742	36 (4,485)	0,335 [0,171; 0,659]	
Diabetes mellitus						0,1866
Ja	494	10 (1,871)	522	18 (3,098)	0,601 [0,277; 1,301]	
Nein	2113	21 (0,885)	2074	63 (2,735)	0,324 [0,198; 0,531]	
Herzinsuffizienz						0,1494
Ja	878	14 (1,385)	857	24 (2,456)	0,564 [0,292; 1,090]	
Nein	1729	17 (0,897)	1739	57 (2,988)	0,301 [0,175; 0,517]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Ischämischer Schlaganfall²						
<p>1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).</p> <p>2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-33.</p> <p>ASS = Acetylsalicylsäure, CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte), KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, TIA = transitorische ischämische Attacke, VKA = Vitamin-K-Antagonist, vs. = versus.</p>						

Fazit Endpunkt „Ischämischer Schlaganfall“:

Für den Endpunkt „Ischämischer Schlaganfall“ ergaben sich für die Subgruppenanalysen nach „Geographische Region“, „Volkszugehörigkeit“, „Gewicht“, „Diabetes mellitus“ und „Herzinsuffizienz“ mit p-Werten für den Interaktionsterm von <0,2 Hinweise auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“, „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf weitere Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Schlaganfall unbekannter UrsacheTabelle 4-111: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Schlaganfall unbekannter Ursache** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,7543
Ungeeignet für VKA-Therapie	0,7521
Grund ungeeignet für VKA-Therapie	1,0000
Apixaban-Dosis	0,9894
ASS-Dosis	0,8409
Geographische Region	0,7975
Alter	0,9999
Geschlecht	0,3390
Ethnie	1,0000
Volkszugehörigkeit	0,0946
Gewicht	0,3432
Body Mass Index	1,0000
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,9835
Anzahl Risikofaktoren	0,9902
CHADS ₂ -Score	0,9999
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,1437
Alter ≥ 75 Jahre	0,9872
Diabetes mellitus	0,7068
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,4986
Herzinsuffizienz	0,3134

ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 , diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Tabelle 4-112: Endpunkt **Schlaganfall unbekannter Ursache** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Schlaganfall unbekannter Ursache²						
Alle Patienten	2607	9 (0,310)	2596	4 (0,139)	2,212 [0,681; 7,184]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Schlaganfall unbekannter Ursache²					0,1865	
Alter						
<65 Jahre	797	2 (0,224)	804	0 (0,000)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,9999
65–<75 Jahre	974	5 (0,458)	876	0 (0,000)	N.E. [N.E.; N.E.]	
≥75 Jahre	836	2 (0,217)	916	4 (0,400)	0,535 [0,098; 2,924]	
Geschlecht						
Männer	1518	7 (0,416)	1494	2 (0,121)	3,446 [0,716; 16,588]	0,3390
Frauen	1089	2 (0,1633)	1102	2 (0,163)	0,985 [0,139; 6,991]	
Volkszugehörigkeit						
Lateinamerikanisch	544	2 (0,346)	547	3 (0,531)	0,662 [0,111; 3,961]	0,0946
Nicht lateinamerikanisch	2042	7 (0,304)	2020	1 (0,044)	6,986 [0,859; 56,779]	
CHADS₂-Score						
≤1	973	4 (0,368)	987	0 (0,000)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,9999
2	963	2 (0,184)	867	0(0,000)	N.E. [N.E.; N.E.]	
≥3	671	3 (0,410)	742	4 (0,498)	0,806 [0,180; 3,602]	
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA						
Ja	373	1 (0,255)	352	2 (0,540)	0,467	0,1437

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Schlaganfall unbekannter Ursache²						
Nein	2234	8 (0,318)	2244	2 (0,080)	3,944 [0,837; 18,574]	[0,042; 5,155]
<p>1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).</p> <p>2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-36.</p> <p>ASS = Acetylsalicylsäure, CHADS₂-Score = Höhe des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte), KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, N.E. = non-estimable (nicht berechenbar), TIA = transitorische ischämische Attacke, VKA = Vitamin-K-Antagonist, vs. = versus.</p>						

Fazit Endpunkt „Schlaganfall unbekannter Ursache“:

Für den Endpunkt „Schlaganfall unbekannter Ursache“ ergaben sich für die Subgruppenanalysen nach „Volkszugehörigkeit“ und „Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA“ mit p-Werten für den Interaktionsterm von <0,2 Hinweise auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“, „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Hämorrhagischer SchlaganfallTabelle 4-113: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Hämorrhagischer Schlaganfall** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,1574
Ungeeignet für VKA-Therapie	0,1589
Grund ungeeignet für VKA-Therapie	0,9999
Apixaban-Dosis	0,9999
ASS-Dosis	0,9999
Geographische Region	0,9714
Alter	0,1172
Geschlecht	0,4095
Ethnie	0,9902
Volkszugehörigkeit	0,7825
Gewicht	0,9895
Body Mass Index	0,2190
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,9655
Anzahl Risikofaktoren	0,9898
CHADS ₂ -Score	0,7001
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,2676
Alter ≥ 75 Jahre	0,0981
Diabetes mellitus	0,9883
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,9900
Herzinsuffizienz	0,9711

ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 , diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Tabelle 4-114: Endpunkt **Hämorrhagischer Schlaganfall** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Hämorrhagischer Schlaganfall²						
Alle Patienten	2607	6 (0,205)	2596	9 (0,308)	0,670 [0,239; 1,883]	

					0,4477	
Vorausgegangene VKA-Therapie						0,1574
Ja	1012	1 (0,088)	1017	5 (0,434)	0,202 [0,024; 1,726]	
Nein	1594	5 (0,280)	1579	4 (0,225)	1,251 [0,336; 4,658]	
Ungeeignet für VKA-Therapie						0,1589
Nachgewiesen	999	1 (0,089)	1008	5 (0,438)	0,202 [0,024; 1,732]	
Erwartet	1608	5 (0,278)	1588	4 (0,224)	1,247 [0,335; 4,645]	
Alter						0,1172
<65 Jahre	797	0 (0,000)	804	2 (0,216)	N.E. [N.E.; N.E.]	
65–<75 Jahre	974	5 (0,455)	876	1 (0,102)	4,477 [0,523; 38,316]	
≥75 Jahre	836	1 (0,108)	916	6 (0,586)	0,186 [0,022; 1,540]	
Geschlecht						0,4095
Männer	1518	4 (0,237)	1494	4 (0,238)	1,005 [0,251; 4,018]	
Frauen	1089	2 (0,163)	1102	5 (0,400)	0,405 [0,079; 2,087]	
CHADS₂-Score						0,7001
≤1	973	2 (0,184)	987	0 (0,000)	N.E. [N.E.; N.E.]	
2	963	3 (0,274)	867	4 (0,397)	0,694 [0,155; 3,101]	
≥3	671	1 (0,136)	742	5 (0,610)	0,224 [0,026; 1,916]	

Alter ≥ 75 Jahre						0,0981
Ja	836	1 (0,108)	916	6 (0,586)	0,186	[0,022; 1,540]
Nein	1771	5 (0,251)	1680	3 (0,158)	1,593	[0,381; 6,664]

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-39.
ASS = Acetylsalicylsäure, CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 , diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte), KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, N.E. = non-estimable (nicht berechenbar), TIA = transitorische ischämische Attacke, VKA = Vitamin-K-Antagonist, vs. = versus.

Fazit Endpunkt „Hämorrhagischer Schlaganfall“:

Für den Endpunkt „Hämorrhagischer Schlaganfall“ ergaben sich für die Subgruppenanalysen nach „Vorausgegangene VKA-Therapie“, „Ungeeignet für VKA-Therapie“, „Alter“ und „Alter ≥ 75 Jahre“ mit p-Werten für den Interaktionsterm von $< 0,2$ Hinweise auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall

Tabelle 4-115: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,7089
Ungeeignet für VKA-Therapie	0,7183
Grund ungeeignet für VKA-Therapie	0,6671
Apixaban-Dosis	0,7767
ASS-Dosis	0,9967
Geographische Region	0,0172
Alter	0,2258
Geschlecht	0,2618
Ethnie	0,0413
Volkszugehörigkeit	0,0239
Gewicht	0,0007
Body Mass Index	0,1693
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,8821
Anzahl Risikofaktoren	0,1214
CHADS ₂ -Score	0,2149
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,2905
Alter ≥75 Jahre	0,1962
Diabetes mellitus	0,8650
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,8903
Herzinsuffizienz	0,4625

ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Tabelle 4-116: Endpunkt **Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤250 mg-ASS-Population)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall²						
Alle Patienten	2607	31 (1,062)	2596	69 (2,378)	0,447	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall²					[0,292; 0,682]	
					0,0002	
Geographische Region						0,0172
Nordamerika	285	3 (0,801)	290	10 (2,593)	0,316 [0,087; 1,147]	
Lateinamerika	575	4 (0,651)	582	23 (3,806)	0,172 [0,060; 0,499]	
Europa	1205	11 (0,779)	1181	26 (1,882)	0,412 [0,204; 0,835]	
Asien/Pazifischer Raum	542	13 (2,517)	543	10 (1,887)	1,341 [0,588; 3,058]	
Alter						0,2258
<65 Jahre	797	3 (0,336)	804	10 (1,086)	0,305 [0,084; 1,109]	
65–<75 Jahre	974	15 (1,367)	876	18 (1,854)	0,741 [0,373; 1,470]	
≥75 Jahre	836	13 (1,404)	916	41 (4,063)	0,347 [0,186; 0,648]	
Geschlecht						0,2618
Männer	1518	16 (0,947)	1494	27 (1,617)	0,588 [0,317; 1,091]	
Frauen	1089	15 (1,221)	1102	42 (3,409)	0,358 [0,199; 0,646]	
Ethnie						0,0413
Weiß	2038	19 (0,802)	2006	59 (2,552)	0,314 [0,187; 0,527]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall²						
Schwarz oder Afroamerikaner	10	0 (0,000)	21	0 (0,000)	N.E. [N.E.; N.E.]	
Asiatisch	532	12 (2,379)	534	9 (1,732)	1,376 [0,580; 3,267]	
Andere	27	0 (0,000)	35	1 (2,358)	N.E. [N.E.; N.E.]	
Volkszugehörigkeit						0,0239
Lateinamerikanisch	544	3 (0,517)	547	22 (3,869)	0,135 [0,040; 0,450]	
Nicht lateinamerikanisch	2042	28 (1,211)	2020	47 (2,044)	0,594 [0,372; 0,949]	
Gewicht						0,0007
≤60 kg	446	16 (3,582)	404	11 (2,631)	1,359 [0,630; 2,929]	
>60 kg	2161	15 (0,607)	2191	58 (2,337)	0,260 [0,147; 0,459]	
Body Mass Index						0,1693
≤28 kg/m ²	1378	21 (1,426)	1395	34 (2,252)	0,632 [0,367; 1,090]	
>28-33 kg/m ²	782	8 (0,883)	751	25 (2,891)	0,305 [0,138; 0,677]	
>33 kg/m ²	443	2 (0,374)	446	10 (1,917)	0,195 [0,043; 0,891]	
Anzahl Risikofaktoren						0,1214
≤1	988	8 (0,728)	987	9 (0,823)	0,881 [0,340; 2,285]	
≥2	1619	23 (1,265)	1609	60 (3,319)	0,380	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall²					[0,235; 0,615]	
CHADS₂-Score						0,2149
≤1	973	8 (0,735)	987	8 (0,729)	1,003 [0,376; 2,673]	
2	963	11 (1,004)	867	25 (2,506)	0,399 [0,196; 0,811]	
≥3	671	12 (1,636)	742	36 (4,462)	0,366 [0,190; 0,704]	
Alter ≥75 Jahre						0,1962
Ja	836	13 (1,404)	916	41 (4,063)	0,347 [0,186; 0,648]	
Nein	1771	18 (0,904)	1680	28 (1,480)	0,610 [0,337; 1,102]	
<p>1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).</p> <p>2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-42.</p> <p>ASS = Acetylsalicylsäure, CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte), KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, N.E. = non-estimable (nicht berechenbar), TIA = transitorische ischämische Attacke, VKA = Vitamin-K-Antagonist, vs. = versus.</p>						

Fazit Endpunkt „Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Geographische Region“, „Ethnie“, „Volkszugehörigkeit“ und „Gewicht“ „Body Mass Index“, „Anzahl Risikofaktoren“ und „Alter ≥75 Jahre“ ergaben sich mit p-Werten für den Interaktionsterm von <0,2 Hinweise auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“, „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Zur Behinderung führender Schlaganfall

Tabelle 4-117: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Zur Behinderung führender Schlaganfall** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,7104
Ungeeignet für VKA-Therapie	0,7027
Grund ungeeignet für VKA-Therapie	0,7741
Apixaban-Dosis	0,9766
ASS-Dosis	0,7487
Geographische Region	0,1063
Alter	0,4574
Geschlecht	0,9515
Ethnie	0,4123
Volkszugehörigkeit	0,1180
Gewicht	0,0189
Body Mass Index	0,5635
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,3523
Anzahl Risikofaktoren	0,8761
CHADS ₂ -Score	0,8690
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,8915
Alter ≥75 Jahre	0,8040
Diabetes mellitus	0,7801
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,5576
Herzinsuffizienz	0,3097

ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Tabelle 4-118: Endpunkt **Zur Behinderung führender Schlaganfall** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤250 mg-ASS-Population)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Zur Behinderung führender Schlaganfall²						
Alle Patienten	2607	18 (0,617)	2596	53 (1,827)	0,339	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Zur Behinderung führender Schlaganfall²						
					[0,199; 0,578]	<0,0001
Geographische Region						0,1063
Nordamerika	285	1 (0,267)	290	9 (2,334)	0,117 [0,015; 0,924]	
Lateinamerika	575	2 (0,325)	582	17 (2,813)	0,116 [0,027; 0,504]	
Europa	1205	8 (0,567)	1181	18 (1,303)	0,436 [0,189; 1,002]	
Asien/Pazifischer Raum	542	7 (1,335)	543	9 (1,698)	0,813 [0,303; 2,184]	
Alter						0,4574
<65 Jahre	797	1 (0,112)	804	8 (0,869)	0,128 [0,016; 1,024]	
65–<75 Jahre	974	7 (0,638)	876	12 (1,236)	0,518 [0,204; 1,316]	
≥75 Jahre	836	10 (1,080)	916	33 (3,270)	0,333 [0,164; 0,675]	
Geschlecht						0,9515
Männer	1518	7 (0,414)	1494	20 (1,198)	0,347 [0,147; 0,821]	
Frauen	1089	11 (0,896)	1102	33 (2,679)	0,335 [0,169; 0,663]	
Volkszugehörigkeit						0,1180
Lateinameri- kanisch	544	2 (0,345)	547	16 (2,813)	0,123 [0,028; 0,535]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Zur Behinderung führender Schlaganfall²						
Nicht latein- amerikanisch	2042	16 (0,692)	2020	37 (1,609)	0,433 [0,241; 0,778]	
Gewicht						0,0189
≤60 kg	446	9 (2,015)	404	10 (2,392)	0,830 [0,337; 2,042]	
>60 kg	2161	9 (0,364)	2191	43 (1,732)	0,211 [0,103; 0,433]	
CHADS ₂ -Score						0,8690
≤1	973	3 (0,275)	987	7 (0,638)	0,430 [0,111; 1,661]	
2	963	7 (0,639)	867	22 (2,205)	0,290 [0,124; 0,680]	
≥3	671	8 (1,091)	742	24 (2,975)	0,367 [0,165; 0,818]	
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-45.						
ASS = Acetylsalicylsäure, CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte), KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, TIA = transitorische ischämische Attacke, VKA = Vitamin-K-Antagonist, vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „Zur Behinderung führender Schlaganfall“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Geographische Region“, „Volkszugehörigkeit“ und „Gewicht“ ergaben sich mit p-Werten für den Interaktionsterm von <0,2 Hinweise auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“, „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Tödlicher Schlaganfall

Tabelle 4-119: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Tödlicher Schlaganfall – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,6406
Ungeeignet für VKA-Therapie	0,6450
Grund ungeeignet für VKA-Therapie	0,7781
Apixaban-Dosis	0,6875
ASS-Dosis	0,6928
Geographische Region	0,0875
Alter	0,4676
Geschlecht	0,1885
Ethnie	0,1785
Volkszugehörigkeit	0,0897
Gewicht	0,0169
Body Mass Index	0,1005
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,3656
Anzahl Risikofaktoren	0,0575
CHADS ₂ -Score	0,0858
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,1033
Alter ≥75 Jahre	0,2025
Diabetes mellitus	0,9962
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,9866
Herzinsuffizienz	0,7391

ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Tabelle 4-120: Endpunkt **Tödlicher Schlaganfall** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Tödlicher Schlaganfall²						
Alle Patienten	2607	13 (0,445)	2596	16 (0,546)	0,808 [0,388; 1,679] 0,5672	
Geographische Region						0,0875
Nordamerika	285	2 (0,534)	290	1 (0,256)	2,115 [0,192; 23,332]	
Lateinamerika	575	2 (0,325)	582	6 (0,978)	0,337 [0,068; 1,669]	
Europa	1205	3 (0,212)	1181	8 (0,575)	0,363 [0,096; 1,368]	
Asien/Pazifischer Raum	542	6 (1,158)	543	1 (0,188)	6,012 [0,724; 49,917]	
Alter						0,4676
<65 Jahre	797	2 (0,224)	804	2 (0,216)	1,010 [0,142; 7,169]	
65–<75 Jahre	974	8 (0,727)	876	6 (0,613)	1,195 [0,415; 3,444]	
≥ 75 Jahre	836	3 (0,323)	916	8 (0,780)	0,414 [0,110; 1,560]	
Geschlecht						0,1885
Männer	1518	9 (0,532)	1494	7 (0,417)	1,281 [0,477; 3,439]	
Frauen	1089	4 (0,325)	1102	9 (0,720)	0,449 [0,138; 1,458]	
Ethnie						0,1785

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Tödlicher Schlaganfall²						
Weiß	2038	7 (0,295)	2006	15 (0,642)	0,456 [0,186; 1,119]	
Schwarz oder Afroamerikaner	10	0 (0,000)	21	0 (0,000)	N.E. [N.E.; N.E.]	
Asiatisch	532	6 (1,186)	534	1 (0,191)	6,062 [0,730; 50,335]	
Andere	27	0 (0,000)	35	0 (0,000)	N.E. [N.E.; N.E.]	
Volkszugehörigkeit						0,0897
Lateinameri- kanisch	544	1 (0,172)	547	6 (1,039)	0,168 [0,020; 1,397]	
Nicht latein- amerikanisch	2042	12 (0,518)	2020	10 (0,431)	1,194 [0,516; 2,765]	
Gewicht						0,0169
≤60 kg	446	7 (1,560)	404	1 (0,236)	6,909 [0,847; 56,321]	
>60 kg	2161	6 (0,243)	2191	15 (0,599)	0,404 [0,157; 1,042]	
Body Mass Index						0,1005
≤28 kg/m ²	1378	10 (0,678)	1395	6 (0,394)	1,695 [0,616; 4,665]	
>28-33 kg/m ²	782	2 (0,220)	751	8 (0,917)	0,238 [0,051; 1,122]	
>33 kg/m ²	443	1 (0,187)	446	2 (0,379)	0,486 [0,044; 5,363]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Tödlicher Schlaganfall²						
Anzahl Risikofaktoren						0,0575
≤1	988	5 (0,455)	987	1 (0,091)	4,963 [0,580; 42,474]	
≥2	1619	8 (0,439)	1609	15 (0,818)	0,529 [0,224; 1,248]	
CHADS₂-Score						0,0858
≤1	973	5 (0,459)	987	1 (0,091)	5,034 [0,588; 43,086]	
2	963	4 (0,364)	867	3 (0,297)	1,207 [0,270; 5,395]	
≥3	671	4 (0,544)	742	12 (1,463)	0,368 [0,119; 1,142]	
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA						0,1033
Ja	373	2 (0,507)	352	7 (1,835)	0,275 [0,057; 1,324]	
Nein	2234	11 (0,435)	2244	9 (0,353)	1,216 [0,504; 2,934]	
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-48.						
ASS = Acetylsalicylsäure, CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte), KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, N.E. = non-estimable (nicht berechenbar), TIA = transitorische ischämische Attacke, VKA = Vitamin-K-Antagonist, vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „Tödlicher Schlaganfall“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Geographische Region“, „Geschlecht“, „Ethnie“, „Volkszugehörigkeit“, „Gewicht“, „Body Mass Index“, „Anzahl Risikofaktoren“, „CHADS₂-

Score“ und „Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA“ ergaben sich mit p-Werten für den Interaktionsterm von <0,2 Hinweise auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalyse nach „Alter“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion finden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Systemische Embolie

Tabelle 4-121: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Systemische Embolie** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,9273
Ungeeignet für VKA-Therapie	0,9306
Grund ungeeignet für VKA-Therapie	0,3727
Apixaban-Dosis	0,9890
ASS-Dosis	0,9999
Geographische Region	0,8856
Alter	0,9537
Geschlecht	0,9899
Ethnie	1,0000
Volkszugehörigkeit	0,9896
Gewicht	0,9911
Body Mass Index	0,9779
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,9846
Anzahl Risikofaktoren	0,9922
CHADS ₂ -Score	0,9999
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,9888
Alter ≥75 Jahre	0,8465
Diabetes mellitus	0,9901
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,9914
Herzinsuffizienz	0,7809

ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Tabelle 4-122: Endpunkt **Systemische Embolie** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Systemische Embolie²						
Alle Patienten	2607	2 (0,068)	2596	13 (0,445)	0,154 [0,035; 0,684] 0,0139	
Alter						0,9537
<65 Jahre	797	0 (0,000)	804	4 (0,434)	N.E. [N.E.; N.E.]	
65–<75 Jahre	974	1 (0,091)	876	3 (0,307)	0,298 [0,031; 2,862]	
≥ 75 Jahre	836	1 (0,108)	916	6 (0,588)	0,184 [0,022; 1,525]	
Geschlecht						0,9899
Männer	1518	0 (0,000)	1494	5 (0,299)	N.E. [N.E.; N.E.]	
Frauen	1089	2 (0,163)	1102	8 (0,643)	0,255 [0,054; 1,199]	
CHADS ₂ -Score						0,9999
≤ 1	973	0 (0,000)	987	2 (0,182)	N.E. [N.E.; N.E.]	
2	963	2 (0,182)	867	6 (0,598)	0,308 [0,062; 1,527]	
≥ 3	671	0 (0,000)	742	5 (0,611)	N.E. [N.E.; N.E.]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Systemische Embolie²						
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-51..						
ASS = Acetylsalicylsäure, CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte), KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, N.E. = non-estimable (nicht berechenbar), TIA = transitorische ischämische Attacke, VKA = Vitamin-K-Antagonist, vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „Systemische Embolie“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“, „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Myokardinfarkt

Tabelle 4-123: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Myokardinfarkt – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,4438
Ungeeignet für VKA-Therapie	0,2840
Grund ungeeignet für VKA-Therapie	0,8987
Apixaban-Dosis	0,6601
ASS-Dosis	0,9894
Geographische Region	0,0888
Alter	0,8629
Geschlecht	0,2944
Ethnie	0,8335
Volkszugehörigkeit	0,2762
Gewicht	0,3425
Body Mass Index	0,3773
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,3948
Anzahl Risikofaktoren	0,6481
CHADS ₂ -Score	0,8504
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,2645
Alter ≥ 75 Jahre	0,8716
Diabetes mellitus	0,7991
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,5755
Herzinsuffizienz	0,0748

ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 , diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Tabelle 4-124: Endpunkt **Myokardinfarkt** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Myokardinfarkt²						
Alle Patienten	2607	23 (0,790)	2596	24 (0,822)	0,961 [0,542; 1,703]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Myokardinfarkt²						
					0,8916	
Geographische Region						0,0888
Nordamerika	285	7 (1,887)	290	2 (0,513)	3,695 [0,768; 17,791]	
Lateinamerika	575	3 (0,488)	582	5 (0,815)	0,599 [0,143; 2,508]	
Europa	1205	6 (0,425)	1181	13 (0,938)	0,451 [0,171; 1,186]	
Asien/Pazifischer Raum	542	7 (1,358)	543	4 (0,752)	1,814 [0,531; 6,197]	
Alter						0,8629
<65 Jahre	797	4 (0,448)	804	5 (0,541)	0,819 [0,220; 3,049]	
65–<75 Jahre	974	6 (0,547)	876	4 (0,410)	1,315 [0,371; 4,661]	
≥75 Jahre	836	13 (1,411)	916	15 (1,470)	0,962 [0,458; 2,021]	
Geschlecht						0,2944
Männer	1518	16 (0,950)	1494	13 (0,777)	1,231 [0,592; 2,558]	
Frauen	1089	7 (0,570)	1102	11 (0,881)	0,646 [0,251; 1,667]	
CHADS ₂ -Score						0,8504
≤1	973	4 (0,368)	987	3 (0,273)	1,351 [0,302; 6,035]	
2	963	8 (0,731)	867	9 (0,894)	0,816	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Myokardinfarkt²						
≥3	671	11 (1,504)	742	12 (1,468)	1,028 [0,453; 2,329]	[0,315; 2,116]
Herzinsuffizienz						0,0748
Ja	878	5 (0,492)	857	11 (1,112)	0,441 [0,153; 1,270]	
Nein	1729	18 (0,949)	1739	13 (0,673)	1,417 [0,694; 2,891]	
<p>1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).</p> <p>2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-54.</p> <p>ASS = Acetylsalicylsäure, CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte), KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, TIA = transitorische ischämische Attacke, VKA = Vitamin-K-Antagonist, vs. = versus.</p>						

Fazit Endpunkt „Myokardinfarkt“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Geographische Region“ und „Herzinsuffizienz“ ergaben sich mit p-Werten für den Interaktionsterm von <0,2 Hinweise auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“, „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache

Tabelle 4-125: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,8420
Ungeeignet für VKA-Therapie	0,8455
Grund ungeeignet für VKA-Therapie	0,0635
Apixaban-Dosis	0,3257
ASS-Dosis	0,1821
Geographische Region	0,6049
Alter	0,8229
Geschlecht	0,0991
Ethnie	0,8105
Volkszugehörigkeit	0,2597
Gewicht	0,5554
Body Mass Index	0,1812
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,2047
Anzahl Risikofaktoren	0,2080
CHADS ₂ -Score	0,3273
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,7427
Alter ≥75 Jahre	0,9536
Diabetes mellitus	0,4967
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,0552
Herzinsuffizienz	0,3535

ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Tabelle 4-126: Endpunkt **Krankenhausweisung wegen kardiovaskulärer Ursache** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Krankenhausweisung wegen kardiovaskulärer Ursache²						
Alle Patienten	2607	343 (12,649)	2596	419 (15,725)	0,806 [0,699; 0,929] 0,0030	
Grund ungeeignet für VKA-Therapie						0,0635
Patient verweigert VKA (einziger Grund)	366	35 (8,896)	354	58 (15,993)	0,561 [0,369; 0,854]	
CHADS ₂ = 1 und Arzt empfiehlt keinen VKA (einziger Grund)	260	36 (13,933)	281	34 (11,677)	1,183 [0,740; 1,891]	
Alle anderen Gründe	1980	272 (13,208)	1961	327 (16,263)	0,815 [0,694; 0,957]	
ASS-Dosis						0,1821
1-mal tgl. 81 mg	1816	236 (12,390)	1786	295 (16,048)	0,774 [0,652; 0,918]	
1-mal tgl. 162 mg	718	104 (14,201)	750	116 (15,199)	0,938 [0,720; 1,222]	
1-mal tgl. 243 mg	73	3 (4,024)	60	8 (12,672)	0,300 [0,080; 1,132]	
Alter						0,8229
<65 Jahre	797	81 (9,628)	804	108 (12,701)	0,759 [0,569; 1,012]	
65–<75 Jahre	974	117 (11,401)	876	121 (13,341)	0,859 [0,666; 1,108]	
≥75 Jahre	836	145 (17,175)	916	190 (20,941)	0,823 [0,663; 1,021]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache²						
Geschlecht						0,0991
Männer	1518	199 (12,693)	1494	218 (14,149)	0,900 [0,742; 1,090]	
Frauen	1089	144 (12,588)	1102	201 (17,885)	0,706 [0,570; 0,874]	
Body Mass Index						0,1812
≤28 kg/m ²	1378	178 (12,950)	1395	212 (15,190)	0,852 [0,698; 1,040]	
>28-33 kg/m ²	782	110 (13,104)	751	120 (15,049)	0,872 [0,673; 1,129]	
>33 kg/m ²	443	55 (11,147)	446	87 (18,658)	0,606 [0,433; 0,850]	
CHADS ₂ -Score						0,3273
≤1	973	96 (9,367)	987	105 (10,139)	0,924 [0,700; 1,218]	
2	963	128 (12,623)	867	160 (17,846)	0,710 [0,563; 0,896]	
≥3	671	119 (17,686)	742	154 (21,027)	0,842 [0,663; 1,069]	
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck						0,0552
Ja	2240	289 (12,368)	2257	375 (16,254)	0,764 [0,655; 0,890]	
Nein	367	54 (14,399)	339	44 (12,310)	1,158 [0,778; 1,725]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache²						
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-57.						
ASS = Acetylsalicylsäure, CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte), KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, TIA = transitorische ischämische Attacke, VKA = Vitamin-K-Antagonist, vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Grund ungeeignet für VKA-Therapie“, „ASS-Dosis“, „Geschlecht“, „Body Mass Index“ und „Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck“ ergaben sich mit p-Werten für den Interaktionsterm von <0,2 Hinweise auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikatoren.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH größere BlutungTabelle 4-127: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **ISTH größere Blutung** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,9475
Ungeeignet für VKA-Therapie	0,7080
Grund ungeeignet für VKA-Therapie	0,5840
Apixaban-Dosis	0,3817
ASS-Dosis	0,1651
Geographische Region	0,6622
Alter	0,8711
Geschlecht	0,5384
Ethnie	0,8315
Volkszugehörigkeit	0,9611
Gewicht	0,3311
Body Mass Index	0,1735
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,3866
Anzahl Risikofaktoren	0,9680
CHADS ₂ -Score	0,2436
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,0396
Alter ≥ 75 Jahre	0,5924
Diabetes mellitus	0,9602
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,1296
Herzinsuffizienz	0,2309

ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 , diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Tabelle 4-128: Endpunkt **ISTH größere Blutung** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH größere Blutung²						
Alle Patienten	2605	42 (1,419)	2596	27 (0,920)	1,541 [0,950; 2,499]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH größere Blutung²					0,0795	
ASS-Dosis					0,1651	
1-mal tgl. 81 mg	1814	34 (1,647)	1786	15 (0,746)	2,201 [1,199; 4,040]	
1-mal tgl. 162 mg	718	8 (0,984)	750	11 (1,287)	0,765 [0,308; 1,903]	
1-mal tgl. 243 mg	73	0 (0,000)	60	1 (1,436)	N.E. [N.E.; N.E.]	
Alter					0,8711	
<65 Jahre	797	7 (0,757)	804	4 (0,419)	1,830 [0,536; 6,252]	
65–<75 Jahre	974	11 (0,975)	876	5 (0,501)	1,938 [0,673; 5,578]	
≥75 Jahre	834	24 (2,648)	916	18 (1,832)	1,449 [0,786; 2,669]	
Geschlecht					0,5384	
Männer	1516	25 (1,450)	1494	18 (1,057)	1,371 [0,748; 2,513]	
Frauen	1089	17 (1,376)	1102	9 (0,731)	1,884 [0,840; 4,226]	
Body Mass Index					0,1735	
≤28 kg/m ²	1378	29 (1,949)	1395	13 (0,848)	2,278 [1,184; 4,382]	
>28-33 kg/m ²	781	9 (0,969)	751	10 (1,137)	0,853 [0,347; 2,100]	
>33 kg/m ²	442	4 (0,741)	446	4 (0,775)	0,957	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH größere Blutung²					[0,239; 3,826]	
CHADS₂-Score						0,2436
≤1	973	6 (0,533)	987	4 (0,351)	1,535 [0,433; 5,440]	
2	961	14 (1,274)	867	13 (1,315)	0,962 [0,452; 2,047]	
≥3	671	22 (2,996)	742	10 (1,242)	2,410 [1,141; 5,088]	
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA						0,0396
Ja	373	15 (3,729)	352	3 (0,795)	4,662 [1,350; 16,102]	
Nein	2232	27 (1,056)	2244	24 (0,938)	1,124 [0,649; 1,948]	
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck						0,1296
Ja	2239	39 (1,534)	2257	22 (0,862)	1,779 [1,055; 3,001]	
Nein	366	3 (0,720)	339	5 (1,310)	0,555 [0,133; 2,324]	
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-60.						
ASS = Acetylsalicylsäure, CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte), KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, N.E. = non-estimable (nicht berechenbar), TIA = transitorische ischämische Attacke, VKA = Vitamin-K-Antagonist, vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „ISTH größere Blutung“:

Für die Subgruppenanalysen nach „ASS-Dosis“, „Body Mass Index“ und „Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA“ „Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck“ ergaben sich mit p-Werten für den Interaktionsterm von <0,2 Hinweise auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“, „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH intrakranielle größere Blutung

Tabelle 4-129: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH intrakranielle größere Blutung – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,9934
Ungeeignet für VKA-Therapie	0,6558
Grund ungeeignet für VKA-Therapie	0,9999
Apixaban-Dosis	0,9999
ASS-Dosis	0,2415
Geographische Region	0,5478
Alter	0,3834
Geschlecht	0,9905
Ethnie	0,7390
Volkszugehörigkeit	0,9999
Gewicht	0,5786
Body Mass Index	0,2101
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,5114
Anzahl Risikofaktoren	0,5337
CHADS ₂ -Score	0,7505
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,7080
Alter ≥75 Jahre	0,4633
Diabetes mellitus	0,1737
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,9370
Herzinsuffizienz	0,1868

ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Tabelle 4-130: Endpunkt **ISTH intrakranielle größere Blutung** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH intrakranielle größere Blutung²						
Alle Patienten	2605	11 (0,371)	2596	11 (0,374)	0,989 [0,429; 2,281] 0,9794	
Alter						0,3834
<65 Jahre	797	0 (0,000)	804	2 (0,210)	N.E. [N.E.; N.E.]	
65–<75 Jahre	974	5 (0,442)	876	1 (0,100)	4,435 [0,518; 37,958]	
≥ 75 Jahre	834	6 (0,660)	916	8 (0,811)	0,814 [0,282; 2,346]	
Geschlecht						0,9905
Männer	1516	7 (0,405)	1494	7 (0,410)	0,985 [0,345; 2,808]	
Frauen	1089	4 (0,323)	1102	4 (0,324)	0,994 [0,249; 3,976]	
CHADS ₂ -Score						0,7505
≤ 1	973	2 (0,177)	987	1 (0,088)	2,062 [0,187; 22,749]	
2	961	4 (0,363)	867	3 (0,302)	1,188 [0,266; 5,307]	
≥ 3	671	5 (0,677)	742	7 (0,869)	0,780 [0,248; 2,457]	
Diabetes mellitus						0,1737
Ja	494	1 (0,183)	522	4 (0,696)	0,268 [0,030; 2,394]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH intrakranielle größere Blutung²						
Nein	2111	10 (0,413)	2074	7 (0,296)	1,389 [0,529; 3,649]	
Herzinsuffizienz						0,1868
Ja	877	3 (0,292)	857	6 (0,601)	0,484 [0,121; 1,935]	
Nein	1728	8 (0,412)	1739	5 (0,258)	1,596 [0,522; 4,880]	
<p>1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).</p> <p>2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-63.</p> <p>ASS = Acetylsalicylsäure, CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte), KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, N.E. = non-estimable (nicht berechenbar), TIA = transitorische ischämische Attacke, VKA = Vitamin-K-Antagonist, vs. = versus.</p>						

Fazit Endpunkt „ISTH intrakranielle größere Blutung“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Diabetes mellitus“ und „Herzinsuffizienz“ ergaben sich mit p-Werten für den Interaktionsterm von <0,2 Hinweise auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“, „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)

Tabelle 4-131: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal) – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,9429
Ungeeignet für VKA-Therapie	0,9484
Grund ungeeignet für VKA-Therapie	0,6954
Apixaban-Dosis	0,4086
ASS-Dosis	0,5426
Geographische Region	0,9820
Alter	0,6234
Geschlecht	0,4680
Ethnie	0,9851
Volkszugehörigkeit	0,9633
Gewicht	0,4709
Body Mass Index	0,6746
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,8441
Anzahl Risikofaktoren	0,6083
CHADS ₂ -Score	0,0410
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,9852
Alter ≥75 Jahre	0,9312
Diabetes mellitus	0,2635
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,0904
Herzinsuffizienz	0,6841

ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Tabelle 4-132: Endpunkt **ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)²						
Alle Patienten	2605	31 (1,048)	2596	16 (0,545)	1,920 [1,050; 3,510] 0,0341	
Alter						0,6234
<65 Jahre	797	7 (0,757)	804	2 (0,210)	3,686 [0,766; 17,747]	
65–<75 Jahre	974	6 (0,532)	876	4 (0,401)	1,315 [0,371; 4,661]	
≥ 75 Jahre	834	18 (1,986)	916	10 (1,018)	1,957 [0,903; 4,239]	
Geschlecht						0,4680
Männer	1516	18 (1,044)	1494	11 (0,646)	1,616 [0,763; 3,421]	
Frauen	1089	13 (1,053)	1102	5 (0,406)	2,595 [0,925; 7,278]	
CHADS ₂ -Score						0,0410
≤ 1	973	4 (0,355)	987	3 (0,263)	1,359 [0,304; 6,072]	
2	961	10 (0,910)	867	10 (1,011)	0,895 [0,372; 2,150]	
≥ 3	671	17 (2,315)	742	3 (0,373)	6,194 [1,815; 21,132]	
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck						0,0904
Ja	2239	30 (1,180)	2257	13 (0,509)	2,317 [1,208; 4,441]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)²						
Nein	366	1 (0,240)	339	3 (0,786)	0,305 [0,032; 2,934]	
<p>1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).</p> <p>2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-66.</p> <p>ASS = Acetylsalicylsäure, CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte), KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, TIA = transitorische ischämische Attacke, VKA = Vitamin-K-Antagonist, vs. = versus.</p>						

Fazit Endpunkt „ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)“:

Für die Subgruppenanalyse nach „CHADS₂-Score“ und „Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck“ ergaben sich mit p-Werten für den Interaktionsterm von <0,2 ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“ und „Geschlecht“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH größere gastrointestinale Blutung

Tabelle 4-133: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **ISTH größere gastrointestinale Blutung** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,1083
Ungeeignet für VKA-Therapie	0,1088
Grund ungeeignet für VKA-Therapie	1,0000
Apixaban-Dosis	0,7662
ASS-Dosis	0,9446
Geographische Region	0,8048
Alter	0,5990
Geschlecht	0,9878
Ethnie	0,9666
Volkszugehörigkeit	0,7940
Gewicht	0,7998
Body Mass Index	0,6805
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,2665
Anzahl Risikofaktoren	0,6868
CHADS ₂ -Score	0,5977
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,9862
Alter ≥75 Jahre	0,7973
Diabetes mellitus	0,7163
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,7446
Herzinsuffizienz	0,5579

ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Tabelle 4-134: Endpunkt **ISTH größere gastrointestinale Blutung** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤250 mg-ASS-Population)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH gastrointestinale größere Blutung²						
Alle Patienten	2605	10 (0,338)	2596	7 (0,239)	1,421	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH gastrointestinale größere Blutung²					[0,541; 3,733] 0,4759	
Vorausgegangene VKA-Therapie						0,1083
Ja	1011	3 (0,263)	1017	5 (0,439)	0,605 [0,145; 2,531]	
Nein	1593	7 (0,386)	1579	2 (0,111)	3,423 [0,711; 16,481]	
Ungeeignet für VKA-Therapie						0,1088
Nachgewiesen	998	3 (0,266)	1008	5 (0,444)	0,607 [0,145; 2,538]	
Erwartet	1607	7 (0,382)	1588	2 (0,111)	3,421 [0,711; 16,472]	
Alter						0,5990
<65 Jahre	797	1 (0,108)	804	2 (0,210)	0,530 [0,048; 5,846]	
65–<75 Jahre	974	3 (0,266)	876	1 (0,100)	2,581 [0,268; 24,834]	
≥75 Jahre	834	6 (0,662)	916	4 (0,407)	1,650 [0,466; 5,849]	
Geschlecht						0,9878
Männer	1516	5 (0,290)	1494	7 (0,411)	0,705 [0,224; 2,222]	
Frauen	1089	5 (0,405)	1102	0 (0,000)	N.E. [N.E.; N.E.]	
CHADS ₂ -Score						0,5977
≤1	973	2 (0,178)	987	2 (0,175)	1,022 [0,144; 7,258]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH gastrointestinale größere Blutung²						
2	961	3 (0,273)	867	3 (0,303)	0,916 [0,185; 4,537]	
≥3	671	5 (0,681)	742	2 (0,248)	2,730 [0,530; 14,072]	
<p>1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).</p> <p>2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-69.</p> <p>ASS = Acetylsalicylsäure, CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte), KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, N.E. = non-estimable (nicht berechenbar), TIA = transitorische ischämische Attacke, VKA = Vitamin-K-Antagonist, vs. = versus.</p>						

Fazit Endpunkt „ISTH gastrointestinale größere Blutung“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Vorausgegangene VKA-Therapie“ und „Ungeeignet für VKA-Therapie“ ergaben sich mit p-Werten für den Interaktionsterm von <0,2 Hinweise auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“, „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Tödliche BlutungTabelle 4-135: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Tödliche Blutung** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,5091
Ungeeignet für VKA-Therapie	0,5095
Grund ungeeignet für VKA-Therapie	1,0000
Apixaban-Dosis	1,0000
ASS-Dosis	0,8235
Geographische Region	1,0000
Alter	0,2718
Geschlecht	0,9900
Ethnie	1,0000
Volkszugehörigkeit	0,9958
Gewicht	0,4764
Body Mass Index	0,9972
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,7706
Anzahl Risikofaktoren	0,9912
CHADS ₂ -Score	1,0000
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,4613
Alter ≥ 75 Jahre	0,0963
Diabetes mellitus	0,9465
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,9914
Herzinsuffizienz	0,2052

ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 , diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Tabelle 4-136: Endpunkt **Tödliche Blutung** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Tödliche Blutung²						
Alle Patienten	2605	5 (0,168)	2596	5 (0,170)	0,998 [0,286; 3,414]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Tödliche Blutung²						
					0,9851	
Alter						
<65 Jahre	797	0 (0,000)	804	0 (0,000)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,2718
65–<75 Jahre	974	4 (0,354)	876	1 (0,100)	3,442 [0,384; 30,811]	
≥75 Jahre	834	1 (0,110)	916	4 (0,406)	0,274 [0,031; 2,452]	
Geschlecht						
Männer	1516	4 (0,231)	1494	4 (0,234)	0,980 [0,245; 3,919]	0,9900
Frauen	1089	1 (0,081)	1102	1 (0,081)	0,997 [0,062; 15,933]	
CHADS₂-Score						
≤1	973	2 (0,177)	987	0 (0,000)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,0000
2	961	1 (0,091)	867	0 (0,000)	N.E. [N.E.; N.E.]	
≥3	671	2 (0,271)	742	5 (0,621)	0,436 [0,085; 2,246]	
Alter ≥75 Jahre						
Ja	834	1 (0,110)	916	4 (0,406)	0,274 [0,031; 2,452]	0,0963
Nein	1771	4 (0,194)	1680	1 (0,051)	3,752 [0,419; 33,581]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Tödliche Blutung²						
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-72.						
ASS = Acetylsalicylsäure, CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte), KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, N.E. = non-estimable (nicht berechenbar), TIA = transitorische ischämische Attacke, VKA = Vitamin-K-Antagonist, vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „Tödliche Blutung“:

Für die Subgruppenanalyse nach „Alter ≥75 Jahre“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von <0,2 ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“, „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.11 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung

Tabelle 4-137: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,6387
Ungeeignet für VKA-Therapie	0,7731
Grund ungeeignet für VKA-Therapie	0,2384
Apixaban-Dosis	0,5126
ASS-Dosis	0,5955
Geographische Region	0,6935
Alter	0,6983
Geschlecht	0,5757
Ethnie	0,9130
Volkszugehörigkeit	0,8755
Gewicht	0,6267
Body Mass Index	0,0912
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,6680
Anzahl Risikofaktoren	0,0812
CHADS ₂ -Score	0,1808
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,0502
Alter ≥75 Jahre	0,5693
Diabetes mellitus	0,9433
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,0690
Herzinsuffizienz	0,2932

ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Tabelle 4-138: Endpunkt **ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤250 mg-ASS-Population)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung²						
Alle Patienten	2605	125 (4,292)	2596	90 (3,103)	1,383	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung²					[1,054; 1,813]	
					0,0191	
Alter						0,6983
<65 Jahre	797	29 (3,172)	804	20 (2,126)	1,488 [0,842; 2,631]	
65–<75 Jahre	974	40 (3,589)	876	30 (3,038)	1,186 [0,739; 1,904]	
≥75 Jahre	834	56 (6,336)	916	40 (4,115)	1,539 [1,026; 2,309]	
Geschlecht						0,5757
Männer	1516	72 (4,246)	1494	55 (3,270)	1,298 [0,914; 1,844]	
Frauen	1089	53 (4,356)	1102	35 (2,873)	1,517 [0,990; 2,325]	
Body Mass Index						0,0912
≤28 kg/m ²	1378	76 (5,220)	1395	43 (2,832)	1,819 [1,251; 2,644]	
>28-33 kg/m ²	781	31 (3,369)	751	29 (3,345)	1,009 [0,608; 1,675]	
>33 kg/m ²	442	18 (3,373)	446	18 (3,534)	0,953 [0,496; 1,833]	
Anzahl Risikofaktoren						0,0812
≤1	988	33 (2,939)	987	34 (3,034)	0,971 [0,601; 1,568]	
≥2	1617	92 (5,141)	1609	56 (3,147)	1,630 [1,169; 2,272]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung²						
CHADS ₂ -Score						0,1808
≤1	973	32 (2,873)	987	34 (3,025)	0,954 [0,588; 1,545]	
2	961	52 (4,837)	867	30 (3,068)	1,568 [1,000; 2,457]	
≥3	671	41 (5,665)	742	26 (3,256)	1,745 [1,068; 2,853]	
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA						0,0502
Ja	373	28 (7,111)	352	10 (2,679)	2,648 [1,286; 5,450]	
Nein	2232	97 (3,851)	2244	80 (3,166)	1,216 [0,904; 1,635]	
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck						0,0690
Ja	2239	111 (4,434)	2257	73 (2,891)	1,534 [1,142; 2,061]	
Nein	366	14 (3,423)	339	17 (4,531)	0,762 [0,376; 1,547]	
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-75.						
ASS = Acetylsalicylsäure, CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte), KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, TIA = transitorische ischämische Attacke, VKA = Vitamin-K-Antagonist, vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Body Mass Index“, „Anzahl Risikofaktoren“, „CHADS₂-Score“, „Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA“ und „Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck“ ergaben sich mit p-Werten für den Interaktionsterm von <0,2 Hinweise auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“ und „Geschlecht“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.12 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung

Tabelle 4-139: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,5158
Ungeeignet für VKA-Therapie	0,5272
Grund ungeeignet für VKA-Therapie	0,0845
Apixaban-Dosis	0,9272
ASS-Dosis	0,6965
Geographische Region	0,9563
Alter	0,6171
Geschlecht	0,6810
Ethnie	0,9995
Volkszugehörigkeit	0,8330
Gewicht	0,9691
Body Mass Index	0,4014
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,9186
Anzahl Risikofaktoren	0,0688
CHADS ₂ -Score	0,1178
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,4640
Alter ≥ 75 Jahre	0,5447
Diabetes mellitus	0,9643
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,2407
Herzinsuffizienz	0,7377

ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 , diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Tabelle 4-140: Endpunkt **ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung²						
Alle Patienten	2605	86 (2,944)	2596	65 (2,237)	1,316 [0,953; 1,816] 0,0949	
Grund ungeeignet für VKA-Therapie						0,0845
Patient verweigert VKA (einziger Grund)	365	15 (3,576)	354	5 (1,236)	2,915 [1,059; 8,022]	
CHADS ₂ = 1 und Arzt empfiehlt keinen VKA (einziger Grund)	260	5 (1,772)	281	10 (3,188)	0,546 [0,186; 1,597]	
Alle anderen Gründe	1979	66 (2,975)	1961	50 (2,286)	1,303 [0,902; 1,882]	
Alter						0,6171
<65 Jahre	797	23 (2,508)	804	16 (1,700)	1,467 [0,775; 2,777]	
65–<75 Jahre	974	30 (2,687)	876	25 (2,527)	1,070 [0,629; 1,819]	
≥ 75 Jahre	834	33 (3,719)	916	24 (2,462)	1,507 [0,891; 2,549]	
Geschlecht						0,6810
Männer	1516	49 (2,881)	1494	39 (2,315)	1,245 [0,817; 1,896]	
Frauen	1089	37 (3,031)	1102	26 (2,130)	1,426 [0,863; 2,354]	
Anzahl Risikofaktoren						0,0688
≤ 1	988	27 (2,399)	987	30 (2,676)	0,898 [0,534; 1,510]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung²						
≥2	1617	59 (3,286)	1609	35 (1,962)	1,670 [1,099; 2,537]	
CHADS ₂ -Score						0,1178
≤1	973	26 (2,329)	987	30 (2,668)	0,876 [0,518; 1,481]	
2	961	39 (3,621)	867	18 (1,833)	1,967 [1,125; 3,438]	
≥3	671	21 (2,885)	742	17 (2,129)	1,363 [0,719; 2,585]	
<p>1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).</p> <p>2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-78.</p> <p>ASS = Acetylsalicylsäure, CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte), KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, TIA = transitorische ischämische Attacke, VKA = Vitamin-K-Antagonist, vs. = versus.</p>						

Fazit Endpunkt „ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Grund ungeeignet für VKA-Therapie“, „Anzahl Risikofaktoren“ und „CHADS₂-Score ergaben sich mit p-Werten für den Interaktionsterm zwischen von <0,2 Hinweise auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“ und „Geschlecht“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.13 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH kleinere BlutungTabelle 4-141: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **ISTH kleinere Blutung** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,5952
Ungeeignet für VKA-Therapie	0,4816
Grund ungeeignet für VKA-Therapie	0,7587
Apixaban-Dosis	0,1686
ASS-Dosis	0,5926
Geographische Region	0,9395
Alter	0,1244
Geschlecht	0,4255
Ethnie	0,7885
Volkszugehörigkeit	0,9889
Gewicht	0,3809
Body Mass Index	0,9670
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,2316
Anzahl Risikofaktoren	0,2188
CHADS ₂ -Score	0,1184
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,0590
Alter ≥ 75 Jahre	0,5018
Diabetes mellitus	0,7459
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,3615
Herzinsuffizienz	0,2552

ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 , diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Tabelle 4-142: Endpunkt **ISTH kleinere Blutung** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH kleinere Blutung²						
Alle Patienten	2605	186 (6,566)	2596	131 (4,600)	1,422 [1,137; 1,778]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH kleinere Blutung²					0,0020	
Apixaban-Dosis						
2-mal tgl. 2,5 mg	175	12 (7,019)	171	14 (8,283)	0,842 [0,389; 1,821]	0,1686
2-mal tgl. 5 mg	2430	174 (6,537)	2425	117 (4,368)	1,490 [1,179; 1,883]	
Alter						
<65 Jahre	797	36 (4,007)	804	39 (4,197)	0,946 [0,601; 1,488]	0,1244
65–<75 Jahre	974	78 (7,289)	876	42 (4,342)	1,673 [1,149; 2,434]	
≥75 Jahre	834	72 (8,332)	916	50 (5,257)	1,582 [1,103; 2,270]	
Geschlecht						
Männer	1516	109 (6,598)	1494	82 (4,980)	1,322 [0,993; 1,761]	0,4255
Frauen	1089	77 (6,522)	1102	49 (4,079)	1,592 [1,113; 2,278]	
CHADS₂-Score						
≤1	973	65 (6,025)	987	60 (5,466)	1,105 [0,778; 1,569]	0,1184
2	961	72 (6,884)	867	34 (3,512)	1,944 [1,293; 2,923]	
≥3	671	49 (6,922)	742	37 (4,733)	1,459 [0,952; 2,236]	
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA						0,0590

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH kleinere Blutung²						
Ja	373	34 (8,833)	352	13 (3,519)	2,512 [1,326; 4,760]	
Nein	2232	152 (6,210)	2244	118 (4,761)	1,299 [1,021; 1,652]	
<p>1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).</p> <p>2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-81.</p> <p>ASS = Acetylsalicylsäure, CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte), KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, TIA = transitorische ischämische Attacke, VKA = Vitamin-K-Antagonist, vs. = versus.</p>						

Fazit Endpunkt „ISTH kleinere Blutung“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Apixaban-Dosis“, „Alter“, „CHADS₂-Score“ und „Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA“ ergaben sich mit p-Werten für den Interaktionsterm von <0,2 Hinweise auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.14 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Alle BlutungTabelle 4-143: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Alle Blutungen** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,7418
Ungeeignet für VKA-Therapie	0,7214
Grund ungeeignet für VKA-Therapie	0,3283
Apixaban-Dosis	0,6103
ASS-Dosis	0,4520
Geographische Region	0,7294
Alter	0,3480
Geschlecht	0,6310
Ethnie	0,9442
Volkszugehörigkeit	0,7628
Gewicht	0,8268
Body Mass Index	0,2735
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,7066
Anzahl Risikofaktoren	0,0620
CHADS ₂ -Score	0,0520
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,0036
Alter ≥ 75 Jahre	0,3859
Diabetes mellitus	0,9668
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,9833
Herzinsuffizienz	0,2219

ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 , diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Tabelle 4-144: Endpunkt **Alle Blutungen** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Alle Blutungen²						
Alle Patienten	2605	300 (10,790)	2596	221 (7,870)	1,366 [1,148; 1,625]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Alle Blutungen²						
					0,0004	
Alter						0,3480
<65 Jahre	797	63 (7,116)	804	59 (6,435)	1,099 [0,771; 1,568]	
65–<75 Jahre	974	114 (10,798)	876	72 (7,544)	1,428 [1,063; 1,918]	
≥75 Jahre	834	123 (14,653)	916	90 (9,607)	1,519 [1,158; 1,994]	
Geschlecht						0,6310
Männer	1516	177 (10,916)	1494	134 (8,256)	1,321 [1,055; 1,653]	
Frauen	1089	123 (10,612)	1102	87 (7,340)	1,438 [1,093; 1,892]	
Anzahl Risikofaktoren						0,0620
≤1	988	98 (9,150)	987	90 (8,328)	1,099 [0,826; 1,464]	
≥2	1617	202 (11,816)	1609	131 (7,584)	1,549 [1,243; 1,929]	
CHADS ₂ -Score						0,0520
≤1	973	93 (8,726)	987	92 (8,499)	1,029 [0,771; 1,373]	
2	961	117 (11,464)	867	68 (7,142)	1,588 [1,178; 2,142]	
≥3	671	90 (12,967)	742	61 (7,885)	1,641 [1,186; 2,271]	
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA						0,0036

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Alle Blutungen²						
Ja	373	62 (16,595)	352	23 (6,340)	2,607 [1,615; 4,206]	
Nein	2232	238 (9,888)	2244	198 (8,097)	1,216 [1,007; 1,468]	
<p>1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr). 2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-84. ASS = Acetylsalicylsäure, CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte), KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, TIA = transitorische ischämische Attacke, VKA = Vitamin-K-Antagonist, vs. = versus.</p>						

Fazit Endpunkt „Alle Blutungen“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Anzahl Risikofaktoren“, „CHADS₂-Score“ und „Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA“ ergaben sich mit p-Werten für den Interaktionsterm von <0,2 Hinweise auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“ und „Geschlecht“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.15 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE)Tabelle 4-145: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse (UE)**– Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,8777
Ungeeignet für VKA-Therapie	0,6580
Grund ungeeignet für VKA-Therapie	0,4564
Apixaban-Dosis	0,6855
ASS-Dosis	0,9861
Geographische Region	0,5797
Alter	0,8741
Geschlecht	0,1138
Ethnie	0,5938
Volkszugehörigkeit	0,7595
Gewicht	0,2016
Body Mass Index	0,4891
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,8300
Anzahl Risikofaktoren	0,3048
CHADS ₂ -Score	0,7262
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,5005
Alter ≥ 75 Jahre	0,6348
Diabetes mellitus	0,2405
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,8861
Herzinsuffizienz	0,4017

ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 , diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Tabelle 4-146: Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse (UE)** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Unerwünschte Ereignisse (UE)²						
Alle Patienten	2605	1691 (103,520)	2596	1781 (117,218)	0,903 [0,845; 0,966]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Unerwünschte Ereignisse (UE)²					0,0028	
Alter					0,8741	
<65 Jahre	797	490 (91,462)	804	523 (102,129)	0,908 [0,803; 1,027]	
65–<75 Jahre	974	636 (100,701)	876	587 (110,705)	0,926 [0,828; 1,036]	
≥75 Jahre	834	565 (121,195)	916	671 (140,653)	0,892 [0,797; 0,997]	
Geschlecht					0,1138	
Männer	1516	966 (100,561)	1494	1038 (119,248)	0,863 [0,790; 0,942]	
Frauen	1089	725 (107,743)	1102	743 (114,495)	0,961 [0,867; 1,065]	
CHADS₂-Score					0,7262	
≤1	973	644 (106,872)	987	670 (116,101)	0,932 [0,836; 1,038]	
2	961	603 (95,289)	867	577 (106,537)	0,910 [0,812; 1,020]	
≥3	671	444 (111,528)	742	534 (133,261)	0,873 [0,770; 0,990]	
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-87.						
ASS = Acetylsalicylsäure, CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte), KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, TIA = transitorische ischämische Attacke, VKA = Vitamin-K-Antagonist, vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“:

Für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von <0,2 ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.16 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Tabelle 4-147: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,4098
Ungeeignet für VKA-Therapie	0,4267
Grund ungeeignet für VKA-Therapie	0,1977
Apixaban-Dosis	0,2400
ASS-Dosis	0,4814
Geographische Region	0,0600
Alter	0,6692
Geschlecht	0,8707
Ethnie	0,4592
Volkszugehörigkeit	0,0365
Gewicht	0,3627
Body Mass Index	0,8193
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,1791
Anzahl Risikofaktoren	0,0919
CHADS ₂ -Score	0,1364
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,7632
Alter ≥ 75 Jahre	0,3422
Diabetes mellitus	0,9823
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,3521
Herzinsuffizienz	0,6443

ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 , diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Tabelle 4-148: Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤250 mg-ASS-Population)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)²						
Alle Patienten	2605	612 (22,954)	2596	746 (28,837)	0,797 [0,716; 0,886] <0,0001	
Grund ungeeignet für VKA-Therapie						0,1977
Patient verweigert VKA (einziger Grund)	365	78 (20,740)	354	100 (28,007)	0,744 [0,553; 1,000]	
CHADS-2 = 1 und Arzt empfiehlt keinen VKA (einziger Grund)	260	57 (21,811)	281	57 (19,732)	1,101 [0,763; 1,590]	
Alle anderen Gründe	1979	477 (23,519)	1961	589 (30,345)	0,777 [0,689; 0,877]	
Geographische Region						0,0600
Nordamerika	283	93 (30,997)	290	94 (30,266)	1,011 [0,759; 1,347]	
Lateinamerika	575	116 (19,649)	582	173 (30,176)	0,651 [0,514; 0,823]	
Europa	1205	299 (23,495)	1181	335 (27,470)	0,855 [0,732; 0,999]	
Asien/Pazifischer Raum	542	104 (20,666)	543	144 (29,782)	0,699 [0,543; 0,899]	
Alter						0,6692
<65 Jahre	797	144 (16,740)	804	169 (19,756)	0,848 [0,679; 1,060]	
65–<75 Jahre	974	210 (20,481)	876	220 (24,372)	0,844 [0,699; 1,020]	
≥75 Jahre	834	258 (33,049)	916	357 (43,075)	0,765 [0,651; 0,897]	
Geschlecht						0,8707
Männer	1516	360 (23,195)	1494	432 (28,907)	0,802 [0,698; 0,923]	
Frauen	1089	252 (22,617)	1102	314 (28,743)	0,790 [0,669; 0,932]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)²						
Volkszugehörigkeit						
Lateinamerikanisch	544	107 (19,094)	547	163 (30,526)	0,625 [0,490; 0,798]	0,0365
Nicht lateinamerikanisch	2040	498 (23,915)	2020	577 (28,471)	0,840 [0,745; 0,947]	
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)						
Schwer oder moderat (≤ 50 ml/min)	531	176 (36,946)	505	206 (46,482)	0,791 [0,647; 0,968]	0,1791
Mild ($>50-80$ ml/min)	992	222 (21,823)	1001	298 (31,042)	0,707 [0,595; 0,842]	
Keine (>80 ml/min)	854	169 (18,001)	844	182 (19,602)	0,919 [0,745; 1,133]	
Anzahl Risikofaktoren						
≤ 1	988	192 (18,326)	987	208 (20,028)	0,916 [0,752; 1,114]	0,0919
≥ 2	1617	420 (25,949)	1609	538 (34,746)	0,747 [0,658; 0,849]	
CHADS₂-Score						
≤ 1	973	188 (18,072)	987	205 (19,700)	0,918 [0,753; 1,119]	0,1364
2	961	207 (20,930)	867	262 (29,891)	0,699 [0,583; 0,839]	
≥ 3	671	217 (34,069)	742	279 (41,656)	0,818 [0,685; 0,977]	
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-90.						
ASS = Acetylsalicylsäure, CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 , diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte), KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, TIA = transitorische ischämische Attacke, VKA = Vitamin-K-Antagonist, vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Grund ungeeignet für VKA-Therapie“, „Geographische Region“, „Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)“, „Volkszugehörigkeit“, „Anzahl Risikofaktoren“ und „CHADS₂-Score“ ergaben sich mit p-Werten für den Interaktionsterm von <0,2 Hinweise auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“ und „Geschlecht“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.17 Subgruppenanalysen – RCT – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Tabelle 4-149: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,9308
Ungeeignet für VKA-Therapie	0,9282
Grund ungeeignet für VKA-Therapie	0,0705
Apixaban-Dosis	0,5037
ASS-Dosis	0,0154
Geographische Region	0,6531
Alter	0,9174
Geschlecht	0,9213
Ethnie	0,8198
Volkszugehörigkeit	0,3045
Gewicht	0,6991
Body Mass Index	0,1329
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,0749
Anzahl Risikofaktoren	0,0860
CHADS ₂ -Score	0,1270
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,0115
Alter ≥75 Jahre	0,8180
Diabetes mellitus	0,4946
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,3394
Herzinsuffizienz	0,3066

ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Tabelle 4-150: Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤250 mg-ASS-Population)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)²						
Alle Patienten	2605	245 (8,325)	2596	340 (11,768)	0,708	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)²						
					[0,601; 0,834]	
					<0,0001	
Grund ungeeignet für VKA-Therapie						0,0705
Patient verweigert VKA (einziger Grund)	365	22 (5,179)	354	44 (10,879)	0,475 [0,285; 0,793]	
CHADS-2 = 1 und Arzt empfiehlt keinen VKA (einziger Grund)	260	31 (11,051)	281	31 (9,843)	1,095 [0,666; 1,803]	
Alle anderen Gründe	1979	192 (8,583)	1961	265 (12,212)	0,705 [0,585; 0,849]	
ASS-Dosis						0,0154
1-mal tgl. 81 mg	1814	162 (7,873)	1786	257 (13,008)	0,607 [0,498; 0,739]	
1-mal tgl. 162 mg	718	77 (9,566)	750	77 (9,097)	1,049 [0,765; 1,438]	
1-mal tgl. 243 mg	73	6 (7,456)	60	6 (8,945)	0,796 [0,257; 2,469]	
Alter						0,9174
<65 Jahre	797	53 (5,763)	804	74 (7,845)	0,728 [0,511; 1,035]	
65–<75 Jahre	974	83 (7,384)	876	107 (10,875)	0,682 [0,512; 0,909]	
≥75 Jahre	834	109 (12,122)	916	159 (16,525)	0,736 [0,576; 0,939]	
Geschlecht						0,9213
Männer	1516	142 (8,279)	1494	197 (11,759)	0,703 [0,566; 0,872]	
Frauen	1089	103 (8,389)	1102	143 (11,780)	0,716 [0,555; 0,922]	
Body Mass Index						0,1329
≤28 kg/m ²	1378	148 (10,031)	1395	187 (12,431)	0,800 [0,645; 0,993]	
>28-33 kg/m ²	781	69 (7,456)	751	98 (11,269)	0,664 [0,488; 0,903]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)²						
>33 kg/m ²	442	28 (5,192)	446	55 (10,792)	0,486 [0,308; 0,767]	
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)						0,0749
Schwer oder moderat (≤50 ml/min)	531	78 (14,279)	505	79 (15,112)	0,943 [0,690; 1,289]	
Mild (>50-80 ml/min)	992	91 (8,134)	1001	146 (13,456)	0,608 [0,468; 0,790]	
Keine (>80 ml/min)	854	57 (5,599)	844	92 (9,152)	0,611 [0,439; 0,850]	
Anzahl Risikofaktoren						0,0860
≤1	988	89 (7,891)	987	102 (9,093)	0,870 [0,655; 1,156]	
≥2	1617	156 (8,594)	1609	238 (13,465)	0,639 [0,522; 0,782]	
CHADS ₂ -Score						0,1270
≤1	973	89 (7,960)	987	99 (8,799)	0,907 [0,681; 1,208]	
2	961	85 (7,784)	867	123 (12,619)	0,615 [0,467; 0,811]	
≥3	671	71 (9,688)	742	118 (14,949)	0,651 [0,485; 0,873]	
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA						0,0115
Ja	373	28 (6,952)	352	62 (16,734)	0,415 [0,266; 0,649]	
Nein	2232	217 (8,542)	2244	278 (11,037)	0,774 [0,648; 0,925]	
<p>1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).</p> <p>2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-93.</p> <p>ASS = Acetylsalicylsäure, CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte), KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, TIA = transitorische ischämische Attacke, VKA = Vitamin-K-Antagonist, vs. = versus.</p>						

Fazit Endpunkt „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Grund ungeeignet für VKA-Therapie“, „ASS-Dosis“, „Body Mass Index“, „Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)“, „Anzahl Risikofaktoren“, „CHADS₂-Score“ und „Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA“ ergaben sich mit p-Werten für den Interaktionsterm von <0,2 Hinweise auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“ und „Geschlecht“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.18 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität

Tabelle 4-151: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,6304
Ungeeignet für VKA-Therapie	0,8064
Grund ungeeignet für VKA-Therapie	0,1132
Apixaban-Dosis	0,9722
ASS-Dosis	0,0746
Geographische Region	0,4244
Alter	0,3387
Geschlecht	0,3854
Ethnie	0,7743
Volkszugehörigkeit	0,1605
Gewicht	0,7985
Body Mass Index	0,0281
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,3934
Anzahl Risikofaktoren	0,8701
CHADS ₂ -Score	0,5828
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,8398
Alter ≥75 Jahre	0,2387
Diabetes mellitus	0,2317
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,4489
Herzinsuffizienz	0,2882

ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Tabelle 4-152: Endpunkt **Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität²						
Alle Patienten	2607	167 (5,786)	2596	227 (7,929)	0,730 [0,598; 0,892] 0,0020	
Grund ungeeignet für VKA-Therapie						0,1132
Patient verweigert VKA (einziger Grund)	366	10 (2,424)	354	25 (6,330)	0,341 [0,159; 0,732]	
CHADS ₂ = 1 und Arzt empfiehlt keinen VKA (einziger Grund)	260	10 (3,596)	281	9 (2,882)	1,303 [0,527; 3,221]	
Alle anderen Gründe	1980	147 (6,697)	1961	193 (8,954)	0,750 [0,605; 0,930]	
ASS-Dosis						0,0746
1-mal tgl. 81 mg	1816	117 (5,789)	1786	177 (8,992)	0,644 [0,510; 0,813]	
1-mal tgl. 162 mg	718	48 (6,088)	750	46 (5,575)	1,095 [0,731; 1,641]	
1-mal tgl. 243 mg	73	2 (2,613)	60	4 (5,773)	0,435 [0,079; 2,383]	
Alter						0,3387
<65 Jahre	797	32 (3,601)	804	32 (3,511)	1,026 [0,628; 1,675]	
65–<75 Jahre	974	51 (4,694)	876	60 (6,222)	0,757 [0,521; 1,100]	
≥ 75 Jahre	836	84 (9,222)	916	135 (13,677)	0,672 [0,512; 0,883]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität²						
Geschlecht						0,3845
Männer	1518	94 (5,628)	1494	117 (7,108)	0,794 [0,605; 1,041]	
Frauen	1089	73 (6,003)	1102	110 (9,041)	0,665 [0,495; 0,894]	
Volkszugehörigkeit						0,1605
Lateinameri- kanisch	544	34 (5,908)	547	59 (10,523)	0,562 [0,369; 0,858]	
Nicht latein- amerikanisch	2042	133 (5,819)	2020	167 (7,360)	0,792 [0,631; 0,994]	
Body Mass Index						0,0281
≤28 kg/m ²	1378	110 (7,566)	1395	126 (8,450)	0,895 [0,693; 1,156]	
>28-33 kg/m ²	782	45 (5,022)	751	70 (8,202)	0,612 [0,421; 0,890]	
>33 kg/m ²	443	12 (2,256)	446	31 (6,044)	0,373 [0,192; 0,727]	
CHADS ₂ -Score						0,5828
≤1	973	30 (2,766)	987	40 (3,675)	0,754 [0,469; 1,210]	
2	963	64 (5,936)	867	89 (9,117)	0,652 [0,473; 0,900]	
≥3	671	73 (10,095)	742	98 (12,281)	0,822 [0,607; 1,113]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität²						
<p>1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).</p> <p>2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-96.</p> <p>ASS = Acetylsalicylsäure, CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte), KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, TIA = transitorische ischämische Attacke, VKA = Vitamin-K-Antagonist, vs. = versus.</p>						

Fazit Endpunkt „Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Grund ungeeignet für VKA-Therapie“, „ASS-Dosis“, „Volkszugehörigkeit“ und „Body Mass Index“ ergaben sich mit p-Werten für den Interaktionsterm von <0,2 Hinweise auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“, „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Der medizinische Zusatznutzen von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ASS wurde bei Patienten mit Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor für das Auftreten eines Schlaganfalls, die für eine Therapie mit VKA nicht geeignet waren, in einer Studie mit ausreichend hoher Fallzahl und konsistenten Ergebnissen für die patientenrelevanten Wirksamkeits-Endpunkte geprüft. Die Kriterien des CHMP für einen ausreichenden Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit durch eine einzelne pivotale Studie sind erfüllt (8). Die Ergebnisse der Studie werden als Beleg für einen

erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich des primären Kombinationsendpunktes „Schlaganfall oder systemische Embolie“, der darin zusammengefassten einzelnen Endpunkte und des Kombinationsendpunktes (net clinical outcome): „Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität“ angesehen.

Für die auf Blutungsereignisse bezogenen Endpunkte zeigten sich bei numerisch höherer, nicht signifikanter Ereignisrate für „ISTH größere Blutungen“ in der Apixaban-Gruppe für „ISTH größere Blutungen anderer Lokalisation“ und „ISTH größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ signifikante Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen. Auch für die Endpunkte „ISTH kleinere Blutung“ und „Alle Blutungen“ zeigten sich signifikant höhere Ereignisraten unter Apixaban. In diesem Zusammenhang sollte berücksichtigt werden, dass für die Mehrheit der Patienten die niedrigste ASS-Dosis von 1-mal tägl. 81 mg ausgewählt wurde, die einen potenziellen Bias zugunsten der ASS-Gruppe im Hinblick auf Blutungsereignisse darstellt.

Für „Unerwünschte Ereignisse (UE)“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ und „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)“ zeigten sich jeweils signifikante Unterschiede der Ereignisraten zugunsten von Apixaban, sodass auch hier ein Zusatznutzen belegt ist.

Die Ergebnisse für den „Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität“ werden als Beleg für ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis interpretiert, d. h. der Zusatznutzen und die insgesamt niedrigere Raten für UE und SUE unter Apixaban überwiegen die für die Blutungs-Endpunkte beobachteten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population) sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 4-A: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der AVERROES-Studie (≤ 250 mg-ASS-Population)

Kategorie Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Mortalität						
Gesamtmortalität	2607	109 (3,729)	2596	131 (4,473)	0,834 [0,647; 1,075]	0,1613
Kardiovaskuläre Mortalität	2607	82 (2,805)	2596	90 (3,073)	0,912 [0,676; 1,230]	0,5451
Tödlicher Schlaganfall	2607	13 (0,445)	2596	16 (0,546)	0,808 [0,388; 1,679]	0,5672
Morbidität						
Kombinations-	2607	51 (1,757)	2596	107 (3,723)	0,472	<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorie Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
endpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie					[0,338; 0,659]	
Schlaganfall	2607	49 (1,687)	2596	99 (3,434)	0,491 [0,349; 0,692]	<0,0001
Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache	2607	43 (1,479)	2596	91 (3,155)	0,469 [0,326; 0,674]	<0,0001
Ischämischer Schlaganfall	2607	31 (1,067)	2596	81 (2,808)	0,380 [0,251; 0,575]	<0,0001
Schlaganfall unbekannter Ursache	2607	9 (0,310)	2596	4 (0,139)	2,212 [0,681; 7,184]	0,1865
Hämorrhagischer Schlaganfall	2607	6 (0,205)	2596	9 (0,308)	0,670 [0,239; 1,883]	0,4477
Zur Behinderung führender Schlaganfall	2607	18 (0,617)	2596	53 (1,827)	0,339 [0,199; 0,578]	<0,0001
Systemische Embolie	2607	2 (0,068)	2596	13 (0,445)	0,154 [0,035; 0,684]	0,0139
Myokardinfarkt	2607	23 (0,790)	2596	24 (0,822)	0,961 [0,542; 1,703]	0,8916
Krankenhauseinw eisung wegen kardiovaskulärer Ursache	2607	343 (12,649)	2596	419 (15,725)	0,806 [0,699; 0,929]	0,0030
Nebenwirkungen						
ISTH größere Blutung	2605	42 (1,419)	2596	27 (0,920)	1,541 [0,950; 2,499]	0,0795
ISTH intrakranielle größere Blutung	2605	11 (0,371)	2596	11 (0,374)	0,989 [0,429; 2,281]	0,9794
ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)	2605	31 (1,048)	2596	16 (0,545)	1,920 [1,050; 3,510]	0,0341
ISTH gastrointestinale größere Blutung	2605	10 (0,338)	2596	7 (0,239)	1,421 [0,541; 3,733]	0,4759
Tödliche Blutung	2605	5 (0,168)	2596	5 (0,170)	0,988	0,9851

Kategorie Endpunkt	Apixaban		ASS		Apixaban vs. ASS	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
					[0,286; 3,414]	
ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung	2605	125 (4,292)	2596	90 (3,103)	1,383 [1,054; 1,813]	0,0191
ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung	2605	86 (2,944)	2596	65 (2,237)	1,316 [0,953; 1,816]	0,0949
ISTH kleinere Blutung	2605	186 (6,566)	2596	131 (4,600)	1,422 [1,137; 1,778]	0,0020
Alle Blutungen	2605	300 (10,790)	2596	221 (7,870)	1,366 [1,148; 1,625]	0,0004
Unerwünschte Ereignisse (UE)	2605	1691 (103,520)	2596	1781 (117,218)	0,903 [0,845; 0,966]	0,0028
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	2605	612 (22,954)	2596	746 (28,837)	0,797 [0,716; 0,886]	<0,0001
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)	2605	245 (8,325)	2596	340 (11,768)	0,708 [0,601; 0,834]	<0,0001
Mortalität und Morbidität						
Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall	2607	31 (1,062)	2596	69 (2,378)	0,447 [0,292; 0,682]	0,0002
Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen						
Kombinations- endpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität	2607	167 (5,786)	2596	227 (7,929)	0,730 [0,598; 0,892]	0,0020
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr). ASS = Acetylsalicylsäure; ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis (10), KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; vs. = versus.						

Mortalität:

Für die patientenrelevanten Endpunkte „Gesamt mortalität“, „Kardiovaskuläre Mortalität“ und „Tödlicher Schlaganfall“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen

Morbidität:

Für die patientenrelevanten Endpunkte hinsichtlich Morbidität ergaben sich die folgenden Ergebnisse:

Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie:

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen erheblichen Zusatznutzen für den „Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie“. Es konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 52,8% (HR 0,472; 95%-KI: 0,338-0,659) nachgewiesen werden.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: erheblich.

Schlaganfall

Für Apixaban ist ein erheblicher Zusatznutzen für den Endpunkt „Schlaganfall“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Es konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 50,9% (HR 0,491; 95%-KI: 0,349-0,692) nachgewiesen werden.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: erheblich.

Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache

Für Apixaban kann ein erheblicher Zusatznutzen für den Endpunkt „Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden. Es konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 53,1% (HR 0,469; 95%-KI: 0,326-0,674) nachgewiesen werden.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: erheblich.

Ischämischer Schlaganfall

Für Apixaban ist ein erheblicher Zusatznutzen für den Endpunkt „Ischämischer Schlaganfall“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Es konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 62,0% (HR 0,380; 95%-KI: 0,251-0,575) nachgewiesen werden.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: erheblich.

Schlaganfall unbekannter Ursache

Für den Endpunkt „Schlaganfall unbekannter Ursache“ ist kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden für Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Es konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine Erhöhung des Risikos für ein Ereignis um 112,2% (HR 2,212; 95%-KI: 0,681-7,184) beobachtet werden. Diese Erhöhung war allerdings statistisch nicht signifikant.

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen.

Hämorrhagischer Schlaganfall

Für den Endpunkt „Hämorrhagischer Schlaganfall“ ist kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden für Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Es konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 33,0% (HR 0,670; 95%-KI: 0,239-1,883) gezeigt werden. Diese Reduktion war allerdings statistisch nicht signifikant.

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen.

Zur Behinderung führender Schlaganfall

Für Apixaban ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen für den Endpunkt „Zur Behinderung führender Schlaganfall“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 66,1% (HR 0,339; 95%-KI: 0,199-0,578) nachgewiesen werden.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: erheblich.

Systemische Embolie

Für Apixaban ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen für den Endpunkt „Systemische Embolie“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 84,6% (HR 0,339; 95%-KI: 0,035-0,684) nachgewiesen werden.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: erheblich.

Myokardinfarkt

Für den Endpunkt „Myokardinfarkt“ ist kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden für Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Es konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 3,9% (HR 0,961; 95%-KI: 0,542-1,703) gezeigt werden. Diese Reduktion war allerdings statistisch nicht signifikant.

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen.

Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache

Für Apixaban läßt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für den Endpunkt „Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Es konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 19,4% (HR 0,806; 95%-KI: 0,699-0,929) nachgewiesen werden.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: beträchtlich.

Nebenwirkungen:

ISTH größere Blutung

Es ergibt sich kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden für Apixaban für den Endpunkt „ISTH größere Blutung“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine Erhöhung des Risikos für ein Ereignis um 54,1% (HR 1,541; 95%-KI: 0,950-2,499) beobachtet werden. Diese Erhöhung war allerdings statistisch nicht signifikant.

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen.

ISTH intrakranielle größere Blutung

Es ergibt sich kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden für Apixaban für den Endpunkt „ISTH intrakranielle größere Blutung“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 1,1% (HR 0,989; 95%-KI: 0,429-2,281) gezeigt werden. Diese Reduktion war allerdings statistisch nicht signifikant.

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen.

ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)

Aus den vorgelegten Daten ergibt sich ein geringer Schaden für Apixaban im Hinblick auf den Endpunkt „ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für ein Ereignis um 92,0% (HR 1,920; 95%-KI: 1,050-3,510) nachgewiesen werden.

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; geringer Schaden.

ISTH gastrointestinale größere Blutung

Aus den vorgelegten Daten ergibt sich kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden für Apixaban im Hinblick auf den Endpunkt „ISTH gastrointestinale größere Blutung“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine Erhöhung des Risikos für ein Ereignis um 42,1% (HR 1,421; 95%-KI: 0,541-3,733) beobachtet werden. Diese Erhöhung war allerdings statistisch nicht signifikant.

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen.

Tödliche Blutung

Aus den vorgelegten Daten ergibt sich kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden für Apixaban im Hinblick auf den Endpunkt „Tödliche Blutung“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 1,2% (HR 0,988; 95%-KI: 0,286-3,414) gezeigt werden. Diese Reduktion war allerdings statistisch nicht signifikant.

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen.

ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung

Es ergibt sich ein geringer Schaden für Apixaban im Hinblick auf den Endpunkt „ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für ein Ereignis um 38,3% (HR 1,383; 95%-KI: 1,054-1,813) nachgewiesen werden.

➔ Kein Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; geringer Schaden.

ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung

Es ergibt sich kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden für Apixaban für den Endpunkt „ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine Erhöhung des Risikos für ein Ereignis um 31,6% (HR 1,316; 95%-KI: 0,953-1,816) beobachtet werden. Diese Erhöhung war allerdings statistisch nicht signifikant.

➔ Kein Zusatznutzen nachgewiesen.

ISTH kleinere Blutung

Aus den vorgelegten Daten ergibt sich ein geringer Schaden für Apixaban im Hinblick auf den Endpunkt „ISTH kleinere Blutung“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für ein Ereignis um 42,2% (HR 1,422; 95%-KI: 1,137-1,778) nachgewiesen werden.

➔ Kein Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; geringer Schaden.

Alle Blutungen

Aus den vorgelegten Daten ergibt sich ein geringer Schaden für Apixaban im Hinblick auf den Endpunkt „Alle Blutungen“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für ein Ereignis um 36,6% (HR 1,366; 95%-KI: 1,148-1,625) nachgewiesen werden.

➔ Kein Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; geringer Schaden.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Für Apixaban ergibt sich ein geringer Zusatznutzen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 9,7% (HR 0,903; 95%-KI: 0,845-0,966) nachgewiesen werden.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: gering.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Es ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Apixaban für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 20,3% (HR 0,797; 95%-KI: 0,716-0,886) nachgewiesen werden.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: beträchtlich.

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Für Apixaban ist ein beträchtlicher Zusatznutzen für den Endpunkt „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Es konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 29,2% (HR 0,708; 95%-KI: 0,601-0,834) nachgewiesen werden.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: beträchtlich.

Mortalität und Morbidität:

Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall

Für Apixaban ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen für den Endpunkt „Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 52,3% (HR 0,477; 95%-KI: 0,292-0,682) nachgewiesen werden.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: erheblich.

Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen:

Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität

Für Apixaban kann ein erheblicher Zusatznutzen für den Endpunkt „Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden. Es konnte unter Apixaban gegenüber ASS eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 27,0% (HR 0,730; 95%-KI: 0,598-0,892) nachgewiesen werden.

➔ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: erheblich.

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Bei der Bewertung der Subgruppenanalysen ist zu berücksichtigen, dass die hohe Anzahl von 540 Analysen ohne α -Adjustierung erwartungsgemäß auch zu falsch positiven Ergebnissen bei den Subgruppen führt. Bei einem Testniveau von $\alpha = 5\%$ liegt der Erwartungswert für falsch positive Ergebnisse bei 27 aufgedeckten Interaktionen. Bei einem Testniveau von $\alpha = 20\%$ für die Identifizierung von Interaktionen sind insgesamt 108 falsch positive Ergebnisse zu erwarten, wenn keine α -Korrektur vorgenommen wird (Abschnitt 4.2.5.5). Die gefundenen Unterschiede zwischen den Subgruppen werden daher ausschließlich als Hinweis interpretiert und nicht als Beleg.

Die durchgeführten Analysen (Abschnitt 4.3.1.3.2) zeigten konsistente Ergebnisse über die Subgruppen hinweg und allenfalls Hinweise auf Effektmodifikation. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation interpretiert

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

Es liegt eine methodisch hochwertige RCT mit großem Stichprobenumfang (N = 5598 Patienten insgesamt) von Apixaban (N = 2807) versus ASS (N = 2791) vor. Davon wurden insgesamt 5203 Patienten (2607 Patienten mit Apixaban versus 2596 Patienten mit 1-mal täglich 50 mg-250 mg ASS) oder 92,94% der RCT-Gesamtpopulation in die Auswertungen einbezogen, da sie alle Kriterien der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen

Vergleichstherapie (1-mal täglich 50 mg-250 mg ASS) erfüllten. Daher wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

Tabelle 4-153: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche – entfällt

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx>– indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in 4.3.1.3.1..

Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-154: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – entfällt

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-155: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – entfällt

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-156: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx>in RCT für indirekte Vergleiche – entfällt

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-157: Ergebnisse für <Endpunkt xxx>aus RCT für indirekte Vergleiche – entfällt

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

Es liegt Evidenz der Stufe Ib in Form einer methodisch hochwertigen RCT mit großem Stichprobenumfang (N = 5598 Patienten insgesamt) von Apixaban (N = 2807) versus ASS (N = 2791) vor. Davon wurden insgesamt 5203 Patienten (2607 Patienten mit Apixaban versus 2596 Patienten mit 1-mal täglich 50 mg-250 mg ASS) oder 92,94% der RCT-Gesamtpopulation in die Auswertungen einbezogen, da sie alle Kriterien der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (1-mal täglich 50 mg-250 mg ASS) erfüllten. Daher wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

Tabelle 4-158: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien – entfällt

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx>– nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

Tabelle 4-159: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>– entfällt

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-160: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx>– nicht randomisierte vergleichende Studien – entfällt

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

Es liegt Evidenz der Stufe Ib in Form einer methodisch hochwertigen RCT mit großem Stichprobenumfang (N = 5598 Patienten insgesamt) von Apixaban (N = 2807) versus ASS (N = 2791) vor. Davon wurden insgesamt 5203 Patienten (2607 Patienten mit Apixaban versus 2596 Patienten mit 1-mal täglich 50 mg-250 mg ASS) oder 92,94% der RCT-Gesamtpopulation in die Auswertungen einbezogen, da sie alle Kriterien der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (1-mal täglich 50 mg-250 mg ASS) erfüllten. Daher wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx>– weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

Tabelle 4-161: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>– entfällt

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Es wurden keine weiteren Unterlagen herangezogen.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Studiendesign:

Für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ASS) liegt eine randomisierte, aktiv kontrollierte Direktvergleichsstudie (RCT) des Evidenzgrades Ib mit einem großen Stichprobenumfang von insgesamt 5598 Patienten vor (AVERROES). Nach einem einheitlichen Studienprotokoll wurden Patienten in 526 Studienzentren in 36 Ländern in die Studie aufgenommen, davon 233 Studienzentren in Europa. Die Studie wurde doppelt verblindet und double-dummy durchgeführt, sodass weder die Patienten, noch die behandelnden Ärzte Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der jeweiligen Patienten hatten. Es handelt sich um eine methodisch hochwertige Phase-III-Studie mit sehr niedrigem Verzerrungspotenzial.

Der Vorgabe des G-BA folgend wurde für das vorliegende Dossier eine Re-Analyse der AVERROES-Studie durchgeführt und nur diejenigen Patienten in den Studienarmen mit einer in der betrachteten Indikation zugelassenen Dosierung von ASS ausgewertet (AVERROES \leq 250 mg-ASS-Population). Insgesamt wurden 5203 Patienten (2 607 Patienten mit Apixaban und 2596 Patienten mit 1-mal täglich 81 mg-243 mg ASS) bzw. 92,94% der RCT-Gesamtpopulation in die Auswertungen einbezogen

Patientenrelevante Endpunkte:

Primärer Wirksamkeitsendpunkt:

- Zeit zwischen Randomisierung und erstem Auftreten eines bestätigten Schlaganfalls (ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert) oder einer bestätigten systemischen Embolie während des vorgesehenen Behandlungszeitraums (d. h. bei allen randomisierten Patienten))

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:

Zeit zwischen Randomisierung und erstem Auftreten folgender bestätigter Ereignisse während des vorgesehenen Behandlungszeitraums (d. h. bei allen randomisierten Patienten):

- Kombinationsendpunkt: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert), systemische Embolie, Myokardinfarkt oder Tod vaskulärer Ursache

Tertiäre Wirksamkeitsendpunkte:

Zeit zwischen Randomisierung und erstem Auftreten folgender bestätigter Ereignisse während des vorgesehenen Behandlungszeitraums (d. h. bei allen randomisierten Patienten):

- Tod jeglicher Ursache
- Kombinationsendpunkt: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert), systemische Embolie, Myokardinfarkt, Tod vaskulärer Ursache oder ISTH größere Blutung
- Kombinationsendpunkt: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert), systemische Embolie oder Tod jeglicher Ursache.
- Tod vaskulärer Ursache

Weitere Wirksamkeitsendpunkte

- Weitere Wirksamkeitsendpunkte waren die Einzelkomponenten des primären Wirksamkeitsendpunktes.

Primärer Sicherheitsendpunkt:

- Zeit zwischen erster Dosis der Studienmedikation und erstem Auftreten von bestätigter ISTH größerer Blutung während des Behandlungszeitraums (d. h. bei allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben)

Sekundäre Sicherheitsendpunkte:

Zeit zwischen erster Dosis der Studienmedikation und erstem Auftreten folgender Ereignisse während des Behandlungszeitraums (d. h. bei allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben):

- Kombinationsendpunkt: Bestätigte ISTH größere Blutung oder bestätigte klinisch relevante nicht größere Blutung
- Jegliche vom Prüfarzt berichtete Blutung

Tertiäre Sicherheitsendpunkte:

Zeit zwischen erster Dosis der Studienmedikation und erstem Auftreten folgender Ereignisse während des Behandlungszeitraums (d. h. bei allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben):

- Unerwünschte Ereignisse (UE): alle UE, Abbruch der Studienmedikation wegen UE, schwerwiegende UE (SUE)
- Klinische Laborwerte
- Vitalparameter
- EKGs

Weitere Endpunkte:

Zusätzlich zu den im statistischen Analyseplan vorab definierten Endpunkten wurden folgende Endpunkte analysiert:

- Wirksamkeitsendpunkte: Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache; Schwere des Schlaganfalls
- Sicherheitsendpunkte: Lokalisationen bei größerer Blutung, tödliche Blutung

Bei den in Tabelle 4-3 dargestellten Endpunkten handelt es sich durchgehend um patientenrelevante Endpunkte, die den Kategorien „Mortalität“, „Morbidity“ oder „Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse“ zuzuordnen sind. Surrogatendpunkte wie z. B. Laborparameter wurden nicht verwendet. Sämtliche Endpunkte wurden mit objektiven Methoden diagnostiziert, die im Studienprotokoll definiert waren, und im Anschluss vom Unabhängigen zentralen Adjudication Committee (Clinical Event Committee) auf der Basis von verblindeten klinischen Daten abschließend beurteilt.

Die dargestellten patientenrelevanten Blutungsendpunkte basieren auf der Definition gemäß International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) bei nicht-chirurgischen Patienten mit Akutbehandlung von Thromboembolien oder mit Langzeitprophylaxe von Thromboembolien wie z. B. im vorliegenden Fall von Vorhofflimmern. Der Endpunkt „ISTH größere Blutung“ war der vorab definierte primäre Sicherheitsendpunkt.

Der patientenrelevante Endpunkt „Zur Behinderung führender Schlaganfall“ basiert auf der Definition der Behinderung nach Schlaganfall anhand der validierten modifizierten Rankin-Skala.

Die Kombinationsendpunkte dienen der integrativen Betrachtung zusammengehöriger Aspekte, sind jeweils aber auch in ihren Einzelkomponenten dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial ist für alle untersuchten Endpunkte insgesamt als sehr niedrig einzustufen. Die Validität der berücksichtigten Endpunkte ist insgesamt als sehr hoch einzuschätzen. Die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen ist unter Berücksichtigung der Studienqualität und Validität der herangezogenen Endpunkte insgesamt als sehr hoch einzuschätzen.

Statistische Analyse:

Die Fallzahl der AVERROES-Studie (randomisiert: 5598: 2807 zu Apixaban und 2791 zu ASS) war für den Nachweis der Überlegenheit von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ASS in Bezug auf den primären Wirksamkeitsendpunkt (Schlaganfall oder systemische Embolie) berechnet.

Die ausgewertete AVERROES ≤ 250 mg-ASS-Population umfasst 92,94% der AVERROES-Gesamtpopulation (5203: 2607 zu Apixaban und 2596 Patienten zu ASS).

Im Verlauf der Studie waren zwei Zwischenanalysen geplant:

Die erste Zwischenanalyse war für den Zeitpunkt geplant, wenn bei 50%, d. h. 113 der insgesamt 226 Patienten ein bestätigtes Ereignis des primären Wirksamkeitsendpunktes eingetreten war.

Die zweite Zwischenanalyse war für den Zeitpunkt geplant, wenn bei rund 75% (d. h. 170) der insgesamt 226 Patienten ein bestätigtes Ereignis des primären Wirksamkeitsendpunktes eingetreten war.

Sollte die beobachtete Hazard Ratio (Apixaban/ASS) für den primären Wirksamkeitsendpunkt bei einer der geplanten Zwischenanalysen prädefinierte kritische Werte unterschreiten, war eine konfirmatorische Zwischenanalyse drei Monate später vorgesehen. Bei erneuter Überschreitung des kritischen Wertes konnte das unabhängige Datenüberwachungs-Komitee (DMC) die vorzeitige Beendigung der Studie aufgrund der überlegenen Wirksamkeit von Apixaban empfehlen.

Diese Empfehlung durch das DMC zur vorzeitigen Beendigung der Studie erfolgte nach der konfirmatorischen Analyse im Zusammenhang mit der ersten formalen Zwischenanalyse zur Wirksamkeit aufgrund der überlegenen Wirksamkeit von Apixaban. In Folge wurde die AVERROES-Studie bereits nach 1,1 Jahren beendet und konnte nicht wie ursprünglich geplant über ein Zeitraum von ca. 1,6 Jahren durchgeführt werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ziel der Antikoagulation bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren ist die Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien. Zugleich ist es therapeutisches Ziel, das mit der Antikoagulation verbundene Risiko von Blutungskomplikationen so gering wie möglich zu halten.

Für Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit VKA sind, kommt anstelle der Antikoagulation lediglich die in den Leitlinien nachrangig empfohlene Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS zum Einsatz.

Die Messung der Erreichung der therapeutischen Ziele mit Apixaban im Vergleich zu ASS erfolgte in AVERROES durch den primären Wirksamkeitsendpunkt „Schlaganfall oder systemische Embolie“ sowie den primären Sicherheitsendpunkt „ISTH größere Blutung“.

Zum Zweck der vorliegenden Nutzenbewertung wurde der Vorgabe des G-BA entsprechend eine Re-Analyse der AVERROES-Studie vorgenommen und ausschließlich diejenigen

Patienten für den Nutzenbeleg herangezogen, die in Studienarmen mit in Deutschland zugelassener ASS-Dosierung untersucht wurden (AVERROES ≤ 250 mg-ASS-Population).

Für die Wirksamkeitsendpunkte konnte Apixaban mit der methodisch hochwertigen AVERROES-Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ASS im direkten Vergleich deutliche statistisch signifikante und klinisch relevante Effekte nachweisen.

Unter Apixaban konnte für die betroffenen Patienten eine relative Risikoreduktion für den patientenrelevanten Kombinationsendpunkt „Schlaganfall oder systemische Embolie“ signifikant um 52,8% gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erzielt werden.

Dieser bedeutsame Effekt von Apixaban beruht sowohl auf der relativen Risikoreduktion für den Schlaganfall gegenüber ASS um 50,9%, als auch auf der deutlichen relativen Risikoreduktion für systemische Embolien gegenüber ASS um 84,6%.

Die starke Reduktion des Schlaganfallrisikos durch Apixaban beruht insbesondere auf der signifikanten relativen Risikoreduktion für den ischämischen Schlaganfall um 62,0%, während die relative Risikoreduktion von Schlaganfällen anderer Genese nicht signifikant beeinflusst werden konnte. Zugleich konnte die relative Risikoreduktion von zur Behinderung führenden Schlaganfällen um 66,1% erzielt werden.

Aufgrund dieser überragenden Wirksamkeit von Apixaban gegenüber ASS wurde die AVERROES-Studie nach der Zwischenanalyse aufgrund von im Studienprotokoll prädefinierten Abbruchkriterien vorzeitig beendet.

Trotz einer numerischen Senkung des relativen Risikos für die Gesamtmortalität um 16,6% konnte die Signifikanz hierzu in Folge nicht erreicht werden. Entsprechendes gilt für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ (numerische Senkung um 8,8%) und den Endpunkt „Tödlicher Schlaganfall“ (numerische Senkung um 19,2%).

Das Risiko für Krankenhauseinweisungen aufgrund kardiovaskulärer Ursache konnte indes signifikant um 19,4% gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesenkt werden.

In Bezug auf den primären Sicherheitsendpunkt „ISTH größere Blutung“ unterscheidet sich Apixaban nicht signifikant (numerischer Anstieg um 54,1%) gegenüber ASS.

Insbesondere die therapeutisch nur schwer beherrschbaren intrakraniellen größeren Blutungen sind unter Apixaban nicht häufiger als unter ASS (numerische Absenkung um 1,1%). Ebenfalls ereignen sich tödliche Blutungen unter Apixaban nicht häufiger als unter ASS (numerische Absenkung um 1,2%).

Der Anstieg des relativen Risikos für den Endpunkt „Alle Blutungen“ um 36,6% unter Apixaban ist insbesondere auf die Veränderung der Endpunkte „ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)“ um 92,0% (auf insgesamt 1,05%/Jahr) sowie „ISTH kleinere Blutung“ um 42,2% zurückzuführen.

In Bezug auf Blutungsereignisse ist ein geringfügig größerer Schaden unter Apixaban gegenüber ASS festzustellen, der sich auf kleinere und extrakranielle größere, insgesamt aber klinisch gut kontrollierbare Blutungen zurückführen lässt. Die therapeutisch nur schwer kontrollierbaren intrakraniellen Blutungen sind von diesem Anstieg ebenso wenig betroffen wie tödliche Blutungen.

Das relative Risiko für das Auftreten von UE konnte unter Apixaban signifikant um 9,7% gesenkt werden; SUE kommen – benfalls signifikant – unter Apixaban sogar um 20,3% seltener als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Auch gemessen an Therapieabbrüchen aufgrund UE konnte Apixaban mit einer signifikanten Senkung des relativen Risikos um 29,2% seine Überlegenheit gegenüber ASS nachweisen.

Die integrative Betrachtung wesentlicher patientenrelevanter Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte erfolgte durch einen Kombinationsendpunkt, der die Endpunkte Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität umfasst. In dieser Gesamtbetrachtung der für den klinischen Nutzen relevanten Endpunkte zeigt Apixaban eine signifikante Risikoreduktion um 27,0% gegenüber ASS.

Der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen besteht für alle Patienten, die aufgrund der Indikationsstellung einer Schlaganfall-Prophylaxe bedürfen, wegen der Konsistenz der Ergebnisse über alle Subgruppen hinweg. Auch wenn Unterschiede bei einzelnen Subgruppen zu verzeichnen waren, so bleibt aufgrund der hohen Anzahl von 540 Interaktionstests (27 Endpunkte und je 20 Subgruppen) eine hohe Wahrscheinlichkeit für falsch positive Ergebnisse. Bereits bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p = 0,05$) ist bei 540 Interaktionstest mit 27 falsch positiven Ergebnissen zu rechnen; bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 20% ($p = 0,2$) ist bei 540 Interaktionstest sogar mit 108 falsch positiven Ergebnissen zu rechnen. Aus den Subgruppenanalysen lässt sich daher kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Apixaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie profitieren.

Die folgende Tabelle 4-162 fasst die Ergebnisse zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Apixaban zusammen.

Tabelle 4-162: Zusatznutzen von Apixaban nach Wahrscheinlichkeit und Ausmaß hinsichtlich aller patientenrelevanten Endpunkte

Patientenrelevanter Endpunkt	Endpunktkategorie	Ergebnissicherheit	Ausmaß
Gesamtmortalität	Mortalität	entfällt	kein Zusatznutzen
Kardiovaskuläre Mortalität	Mortalität	entfällt	kein Zusatznutzen
Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie	Morbidität	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
Schlaganfall	Morbidität	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache	Morbidität	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
Ischämischer Schlaganfall	Morbidität	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
Schlaganfall unbekannter Ursache	Morbidität	entfällt	kein Zusatznutzen
Hämorrhagischer Schlaganfall	Morbidität	entfällt	kein Zusatznutzen
Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall	Mortalität, Morbidität	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
Zur Behinderung führender Schlaganfall	Morbidität	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
Tödlicher Schlaganfall	Mortalität	entfällt	kein Zusatznutzen
Systemische Embolie	Morbidität	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
Myokardinfarkt	Morbidität	entfällt	kein Zusatznutzen
Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache	Morbidität	Beleg	beträchtlicher Zusatznutzen
ISTH größere Blutung	Häufigkeit und Schwere von UE	entfällt	kein Zusatznutzen
ISTH intrakranielle größere Blutung	Häufigkeit und Schwere von UE	entfällt	kein Zusatznutzen
ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)	Häufigkeit und Schwere von UE	Beleg	geringer Schaden
ISTH größere gastrointestinale Blutung	Häufigkeit und Schwere von UE	entfällt	kein Zusatznutzen
Tödliche Blutung	Häufigkeit und Schwere von UE	entfällt	kein Zusatznutzen
ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung	Häufigkeit und Schwere von UE	Beleg	geringer Schaden
ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung	Häufigkeit und Schwere von UE	entfällt	kein Zusatznutzen
ISTH kleinere Blutung	Häufigkeit und Schwere von UE	Beleg	geringer Schaden
Alle Blutungen	Häufigkeit und Schwere von UE	Beleg	geringer Schaden

Unerwünschte Ereignisse (UE)	Häufigkeit und Schwere von UE	Beleg	geringer Zusatznutzen
Schwerwiegende UE (SUE)	Häufigkeit und Schwere von UE	Beleg	beträchtlicher Zusatznutzen
Therapieabbruch wegen UE	Häufigkeit und Schwere von UE	Beleg	beträchtlicher Zusatznutzen
Kombinationsendpunkt: Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität	Mortalität, Morbidität, Häufigkeit und Schwere von UE	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis (10).			

Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban gegenüber ASS muss eine Abwägungsentscheidung zwischen Nutzen und Schaden vorgenommen werden. Hierbei ist abzuwägen zwischen einer Zunahme klinisch gut kontrollierbarer Blutungsereignisse (Ausmaß: gering) auf der einen Seite und einer Senkung des Schlaganfallrisikos um 50,9% und einer Reduktion des Risikos für systemische Embolien um 84,6% (Ausmaß: erheblich). Angesichts der Schwere und Bedeutung der nutzbringenden patientenrelevanten Endpunkte ist der beschriebene Schaden als nachrangig anzusehen.

In der Gesamtschau ist das Ausmaß des Zusatznutzens daher nach den Kriterien der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) als **erheblich** einzustufen, da gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens erzielt wird.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der AVERROES-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

Dass AVERROES aufgrund prädefinierter Abbruchkriterien wegen überlegener Wirksamkeit vorzeitig beendet werden musste, unterstützt sowohl die Einstufung der Ergebnissicherheit als Beleg wie auch die Einstufung des Zusatznutzen als erheblich.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-163: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren. <i>Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind</i>	Erheblich*
*) Der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen besteht für alle Patienten, die aufgrund der Indikationsstellung einer Schlaganfall-Prophylaxe bedürfen. Die durchgeführten Subgruppenanalysen beinhalten keinen Nachweis, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Apixaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie profitieren.	

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Nicht zutreffend, da es sich bei Apixaban nicht um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt.

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-164: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens – entfällt

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es liegt Evidenz der Stufe Ib in Form einer methodisch hochwertigen RCT mit großem Stichprobenumfang (N = 5598 Patienten insgesamt) von Apixaban (N = 2807) versus ASS (N = 2791) vor. Davon wurden insgesamt 5203 Patienten (2607 Patienten mit Apixaban versus 2596 Patienten mit 1-mal täglich 50 mg-250 mg ASS) oder 92,94% der RCT-Gesamtpopulation in die Auswertungen einbezogen, da sie alle Kriterien der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (1-mal täglich 50 mg-250 mg ASS) erfüllten. Daher wurde auf indirekte Vergleiche verzichtet, da sie mit einer höheren Ergebnisunsicherheit verbunden sind.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Es liegt Evidenz der Stufe Ib in Form einer methodisch hochwertigen RCT mit großem Stichprobenumfang (N = 5598 Patienten insgesamt) von Apixaban (N = 2807) versus ASS (N = 2791) vor. Davon wurden insgesamt 5203 Patienten (2607 Patienten mit Apixaban versus 2596 Patienten mit 1-mal täglich 50 mg-250 mg ASS) oder 92,94% der RCT-Gesamtpopulation in die Auswertungen einbezogen, da sie alle Kriterien der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (1-mal täglich 50 mg-250 mg ASS) erfüllten. Daher wurde auf nichtrandomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen verzichtet, da sie mit einer höheren Ergebnisunsicherheit verbunden sind.

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

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend, da valide Daten zu 27 als patientenrelevant identifizierten Endpunkten vorliegen (siehe Abschnitte 4.2.5.2 und 4.3.1).

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

¹³ Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend, da keine Surrogatendpunkte verwendet wurden.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.

Finaler Studienbericht

AVERROES

Bristol-Myers Squibb Company and Pfizer. Final Clinical Study Report for Study CV185048. Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who have failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment: A Randomized Double-Blind Trial vom 08.08.2011; Dokument-Kontroll-Nummer: 990047839 (14).

Sonderauswertung für alle patientenrelevanten Endpunkte und alle Subgruppenanalysen

Sonderauswertung AVERROES ≤ 250 mg-ASS-Population

Bristol-Myers Squibb Company and Pfizer. Analyses of Endpoints and Subgroups for Patients Excluding Missing Dose or 324 mg ASA/ASA Placebo for Study CV185048. Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who have failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment: A Randomized Double-Blind Trial. October 2012 (Sonderauswertung AVERROES ≤ 250 mg-ASS-Population) (15).

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. 5. Kapitel der Verfahrensordnung. Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Fassung vom 20. Januar 2011.
2. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 4.0 vom 23.09.2011. Köln 2011.
3. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) vom 28. Dezember 2010. Bonn 2010.
4. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Fachinformation. ELIQUIS[®] 5 mg Filmtabletten. Middlesex/UK: Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG; Stand: November 2012.
5. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Fachinformation. ELIQUIS[®] 2,5 mg Filmtabletten. Middlesex/UK: Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG; Stand: November 2012.
6. Bayer Vital GmbH. Fachinformation. Aspirin[®] protect 100 mg/ -300 mg. Leverkusen: Bayer Vital GmbH; Stand: November 2010.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2012-B-005 (10.05.2012). 2012.
8. European Medicines Agency EMA. Points to consider on Application with 1. Meta-Analyses; 2. One Pivotal Study. London 31 May, 2001.
9. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte - Jahr 2011 Nr. 96 Stand: 29.09.2011.
10. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):692-4.
11. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010 Oct;31(19):2369-429.
12. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation * Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2012 Oct;14(10):1385-413.
13. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V) vom 9. August 2004. Bonn 2004.
14. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment: A Randomized Double-Blind Trial. Clinical Study Report for Study CV185048. AVERROES. Stand: Sep 2011.
15. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Analyses of Endpoints and Subgroups for Patients Excluding Missing Dose or 324 mg ASA/ASA Placebo for Study CV185048. Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who have failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment: A Randomized Double-Blind Trial. Sonderauswertung AVERROES ≤ 250 mg-ASS-Population. Stand: Oktober 2012.
16. European Medicines Agency EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for prevention of stroke and systemic embolic events in patients with non-valvular atrial fibrillation. 09 July 2012.

17. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, van Gijn J. Interobserver Agreement for the Assessment of Handicap in Stroke Patients. *Stroke*. 1988;19 (5):604-7.
18. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(12):1044-54.
19. ClinicalTrials.gov. A Phase III Study of Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation (AVERROES). NCT00496769 Stand: 23 February 2012.
20. ICTRP. A Phase III Study of Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation AVERROES. NCT00496769 Stand: 17 October 2012.
21. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):806-17.
22. Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, Joyner CD, Hart RG, Lip GY, et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2012 Mar;11(3):225-31.
23. Eikelboom JW, O'Donnell M, Yusuf S, Diaz R, Flaker G, Hart R, et al. Rationale and design of AVERROES: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. *Am Heart J*. 2010;159(3):348-53 e1.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

Für das zu bewertende Arzneimittel Apixaban war keine bibliografische Literaturrecherche erforderlich, da in der Indikation „Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren für Schlaganfall“ keine Zulassungen vorliegen, die mehr als zwölf Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Zudem wurden keine indirekten Vergleiche zur Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

Daher wurde keine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt und Anhang 4-A verbleibt leer.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND („Phase II“ OR „Phase III“ OR „Phase IV“) [PHASE]
Treffer	23

Wie in Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben, wurde die Recherche nach registrierten Studien mit Apixaban in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und clinicalstudyresults.org sowie im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO durchgeführt. Die Suche erfolgte über die „Advanced Search“ Funktion anhand spezifischer Suchbegriffe zur Indikation [condition] und Intervention [intervention]. Generelle Einschränkungen wie z. B. Jahreseinschränkungen oder Einschränkungen zur Studienphase wurden nicht vorgenommen, um möglichst viele Treffer zu erhalten und eine Selektion ggf. manuell vorzunehmen. Die Suche wurde am 30.07.2012 durchgeführt und am 21.11.2012 wiederholt. Bei der wiederholten Suche am 21.11.2012 haben sich keine weiteren Treffer gegenüber der Recherche vom 30.07.2012 ergeben. Die Suche erfolgte für Abschnitt 4.3.1.1.3.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	30.07.2012, Überprüfung am 21.11.2012
Suchstrategie	(„atrial fibrillation“ OR „atrial flutter“) [conditions] AND (Apixaban OR eliquis OR BMS562247 OR BMS-562247 OR „BMS 562247“) [interventions]
Treffer	3

Tabelle 4-165: Abgeschlossene, laufende und abgebrochene Studien des zu bewertenden Arzneimittels Apixaban aus der Studienregistersuche in ClinicalTrials.gov

Status	NCT Nummer	Studie	Akronym	Intervention	Sponsor/ Unterstützer
Abge- schlossen	NCT00412984	Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation	ARISTOTLE	Warfarin und Apixaban	Bristol-Myers Squibb und Pfizer
Laufend, nicht rekrutierend	NCT00496769	A Phase III Study of Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation	AVERROES	Apixaban und Acetylsalicylsäure (ASS)	Bristol-Myers Squibb und Pfizer
Abge- schlossen	NCT00787150	A Phase 2 Study To Evaluate The Safety Of Apixaban In Atrial Fibrillation	n. a.	Apixaban und Warfarin sodium	Pfizer und Bristol-Myers Squibb

Studienregister clinicalstudyresults.org

Internetadresse Die Internetseite konnte nicht aufgerufen werden

Datum der Suche 30.07.2012, Überprüfung am 21.11.2012

Suchstrategie Keine Suchstrategie, da Internetseite nicht aufrufbar

Treffer 0

Studienregister ICTRP

Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>

Datum der Suche 30.07.2012, Überprüfung am 21.11.2012

Suchstrategie („atrial fibrillation“ OR „atrial flutter“) [condition] AND (Apixaban OR eliquis OR BMS562247 OR BMS-562247 OR „BMS 562247“) [intervention] AND „All“ [Recruitment Status]

Treffer 4

Tabelle 4-166: Abgeschlossene, laufende und abgebrochene Studien des zu bewertenden Arzneimittels Apixaban aus der Studienregistersuche in ICTRP

Status	Register-Nummer	Studie	Akronym	Intervention	Sponsor/ Unterstützer
Abgeschlossen	NCT00787150	A Phase 2 Study To Evaluate The Safety Of Apixaban In Atrial Fibrillation	n. a.	Apixaban versus Warfarin	Pfizer und Bristol-Myers Squibb
Autorisierte Rekrutierung laufend oder abgeschlossen	EUCTR2007-001557-26-FR [ist identisch mit Studie unter NCT00496769]	Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment: A Randomized Double Blind Trial + Administrative Letter to Protocol dated 10-Jul-2007	n. a.	Apixaban versus Acetylsalicylsäure	Bristol-Myers Squibb und Pfizer
Laufend, nicht rekrutierend	NCT00496769	A Phase III Study of Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation	AVERROES	Apixaban versus Acetylsalicylsäure	Bristol-Myers Squibb und Pfizer
Abgeschlossen	NCT00412984	Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation	ARISTOTLE	Apixaban versus Warfarin	Bristol-Myers Squibb und Pfizer

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Für das zu bewertende Arzneimittel Apixaban war keine bibliografische Literaturrecherche erforderlich, da in der anvisierten Indikation „Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren für Schlaganfall“ keine Zulassungen vorliegen, die mehr als zwölf Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Zudem wurden keine indirekten Vergleiche zur Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

Daher wurde keine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt, und Anhang 4-C verbleibt folglich leer.

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-167 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel – entfällt

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Es gibt keine abgebrochenen randomisierten, doppelblinden, kontrollierten klinischen Studien von Apixaban in dem zu bewertenden Indikationsgebiet (Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren für Schlaganfall, die ungeeignet für eine VKA-Therapie sind), auf das sich das vorliegende Modul 4 C des Dossiers bezieht.

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-168 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel – entfällt

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Es gibt keine laufenden randomisierten, doppelblinden, kontrollierten klinischen Studien von Apixaban in dem zu bewertenden Indikationsgebiet (Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren für Schlaganfall, die ungeeignet für eine VKA-Therapie sind), auf das sich das vorliegende Modul 4 C des Dossiers bezieht.

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-169 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-169 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-169 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AVERROES (CV185048)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Hauptziel:</u> Nachweis der Überlegenheit von Apixaban 5 mg 2-mal täglich (2,5 mg 2-mal täglich bei ausgewählten Patienten: siehe Item 5) gegenüber Acetylsalicylsäure (ASS) (81-324 mg 1-mal täglich) für den primären Wirksamkeitsendpunkt „Kombinationsendpunkt: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert) oder systemische Embolie“ bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern [non-valvular atrial fibrillation [NVAf)] und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor für einen Schlaganfall, die nachgewiesenermaßen oder erwarteterweise ungeeignet für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sind.</p> <p><u>Hypothese:</u> Apixaban ist ASS beim primären Wirksamkeitsendpunkt überlegen (siehe Item 7a und Item 12a).</p> <p><u>Sekundäres Ziel bei nachgewiesener Überlegenheit von Apixaban beim primären Wirksamkeitsendpunkt:</u> Nachweis der Überlegenheit von Apixaban bei denselben Patienten beim sekundären Wirksamkeitsendpunkt „Kombinationsendpunkt: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert), systemische Embolie, Myokardinfarkt oder Tod vaskulärer Ursache“. Hierarchisches Testen und Hypothesen sind unter Item 12a beschrieben.</p> <p><u>Tertiäre Ziele:</u> Bei nachgewiesener Überlegenheit von Apixaban beim sekundären Wirksamkeitsendpunkt Nachweis der Überlegenheit von Apixaban bei denselben Patienten beim tertiären Wirksamkeitsendpunkt „Tod jeglicher Ursache“. Vergleich zwischen Apixaban und ASS bei denselben Patienten bei folgenden Endpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kombinationsendpunkt: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert), systemische Embolie, Myokardinfarkt, Tod vaskulärer Ursache oder ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) größere Blutung ▪ Kombinationsendpunkt: Tod jeglicher Ursache, Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert) oder systemische Embolie ▪ Tod vaskulärer Ursache ▪ ISTH größere Blutung
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns	RCT, Phase-III-Studie: aktiv (ASS) kontrolliert, randomisiert,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>doppelblind, double-dummy, parallel, ereignisgesteuert, multizentrisch, multinational</p> <p>Zuteilungsverhältnis: 1:1</p> <p>Geplant: 5600 Patienten (2800 in jeder Gruppe); randomisiert: 5598 (2807 zu Apixaban und 2791 zu ASS); behandelt: 5578 (2798 mit Apixaban und 2780 mit ASS)</p> <p>Diese doppelblinde Phase-III-Studie umfasste 3 Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening-Phase von bis zu 28 Tagen ▪ Doppelblinder Behandlungszeitraum dauerte entweder bis zum Behandlungsabbruch eines Patienten oder bis zum Erreichen der angestrebten Anzahl von Ereignissen des primären Wirksamkeitsendpunkts, je nachdem, welches Kriterium zuerst erfüllt wurde ▪ Nachbeobachtungsphase von 30 Tagen nach der letzten Dosis der doppelblinden Studienmedikation bei solchen Patienten, die nicht an der offenen Verlängerungsstudie teilnehmen <p>An die doppelblinde Phase-III-Studie schließt sich eine offene Verlängerungsstudie (long-term open-label extension, LTOLE) an:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Optionale LTOLE-Phase in der alle geeigneten Patienten open-label Apixaban erhalten
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Die Studie wurde gemäß Studienprotokoll, Protokollergänzungen und amtlicher Schreiben durchgeführt. Neun Protokollergänzungen und 10 amtliche Schreiben wurden für diese Studie erstellt (siehe Studienprotokoll in Appendix 1.1 des Clinical Study Reports, Studie AVERROES CV185048).</p> <p>Es handelt sich hierbei um kleinere Protokoll-Anpassungen, die keine relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn bewirkten.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Für den Einschluss in die Studie mussten die folgenden Kriterien erfüllt sein: männliche oder weibliche Patienten, einschließlich Frauen im gebärfähigen Alter (Empfängnis war durch geeignete Maßnahmen auszuschließen), ≥ 50 Jahre alt, mit per Elektrokardiogramm (EKG) dokumentiertem permanentem, paroxysmale oder persistentem Vorhofflimmern nicht reversibler Ursache (entweder am Tag des Screenings oder innerhalb von 6 Monaten vor Einschluss in die Studie) und mit mindestens einem der folgenden zusätzlichen Risikofaktoren für Schlaganfall:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese ▪ Alter ≥ 75 Jahre ▪ Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes mellitus ▪ Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geqII) bei Einschluss in die Studie ▪ Linksventrikuläre Ejektionsfraktion \leq35%, dokumentiert in den sechs Monaten vor Einschluss in die Studie ▪ Dokumentierte periphere arterielle Verschlusskrankheit (vorausgegangene arterielle Revaskularisation, Gliedmaßen- oder Fußamputation oder bestehende Claudicatio intermittens mit einem Knöchel-Arm-Index von $<0,9$). <p>Patient erhielt aktuell keine VKA-Therapie aus einem der folgenden Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorausgegangene VKA-Therapie war <i>nachgewiesenermaßen</i> ungeeignet und wurde daher abgebrochen (z. B. schlechte Antikoagulationskontrolle; unerwünschte Ereignisse, insbesondere Blutungen; Notwendigkeit anderer Medikationen, die ein Interaktionspotenzial mit VKA aufweisen; Patient kann sich nicht oder will sich nicht an die ärztlichen Anweisungen zur VKA-Dosierung oder zur INR-Messung halten) ▪ Eine VKA-Therapie hat vorher nicht stattgefunden, ist jedoch <i>erwarteterweise</i> ungeeignet (z. B. es ist unwahrscheinlich, dass sich der Patient an die ärztlichen Anweisungen zur VKA-Dosierung oder zur INR-Messung hält; Notwendigkeit anderer Medikationen, die ein Interaktionspotenzial mit VKA aufweisen; es ist unwahrscheinlich, dass sich der Patient an Einschränkungen bei Alkohol, Ernährung oder freiverkäuflichen Medikamenten hält; Risiko der VKA-Therapie wird vom Arzt höher eingeschätzt als das Risiko von Schlaganfall oder systemischer Embolie; Patient verweigert die Einnahme von VKA). <p>Von allen einzuschließenden Patienten musste eine unterschriebene Einwilligungserklärung vorliegen.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u> Die wesentlichen Ausschlusskriterien umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorhofflimmern aufgrund reversibler Ursachen (z. B. Thyreotoxikose, Perikarditis) ▪ Erhöhtes Blutungsrisiko (z. B. innerhalb von 10 Tagen eingetretener Schlaganfall) ▪ Andere Notwendigkeit zur dauerhaften Antikoagulation als Vorhofflimmern (z. B. mechanischer Herzklappenersatz) ▪ Operationsbedürftige Aortenklappenerkrankung ▪ Geplante Ablation von Vorhofflimmern in den nächsten 3 Monaten ▪ Lebenserwartung von \leq1 Jahr wegen schwerer sonstiger Erkrankung ▪ Schwere Niereninsuffizienz (Serumkreatinin $>2,5$ mg/dl oder berechnete Kreatinin-Clearance <25 ml/min) ▪ Frauen im gebärfähigen Alter, die keine akzeptable Verhütungsmethode nutzen wollen oder können

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangere oder stillende Frauen. Weitere Einzelheiten siehe Studienprotokoll (Appendix 1.1 des Clinical Study Reports, Studie AVERROES CV185048)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor's (Bristol-Myers Squibb Company, BMS, and Pfizer) Responsible Medical Officer: Puneet Mohan, MD, PhD Research and Development Global Clinical Research – Cardiovascular Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543-4000, USA Insgesamt wurde die Studie von BMS überwacht und erhielt folgende technische und wissenschaftliche Unterstützung: Population Health Research Institute (PHRI), McMaster University, Hamilton, Ontario, Kanada: wissenschaftliche Leitung (Studienleiter/Principal Investigator Stuart Connolly, M.D.), Studienentwicklung und Datenmanagement, Investigator Meeting und Verwaltungsausschuss. Studie, Sicherheit, medizinische Überwachung und Datenmanagement wurden von PPD Inc. in allen Ländern bereitgestellt, mit Ausnahme von Russland und der Ukraine (Clinstar), China (PPD Excel) und Israel (GCP). Zentrale Labordienstleistungen wurden durch die Clearstone Laboratories und ihre globalen Tochtergesellschaften zur Verfügung gestellt. Die Studie wurde in 526 Zentren in 36 Ländern nach einem einheitlichen Protokoll durchgeführt (100 Standorte in Nordamerika, 98 Standorte in Lateinamerika, 233 Standorte in Europa und 95 im asiatisch-pazifischen Raum). Etwa 45% der randomisierten Patienten waren in Europa, 21% in Lateinamerika, 20% im asiatisch-pazifischen Raum, und 14% in Nordamerika (USA und Kanada). Die Länder mit dem größten Anteil an randomisierten Patienten ($\geq 5\%$ der Gesamtzahl) waren Russland (12,5%), die USA (9,5%), Brasilien (7,4%), Mexiko (6,2%) und Deutschland (5,8%).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert und jeweils einer der 2 folgenden Gruppen zugeordnet: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Apixaban 5 mg 2-mal täglich (oder 2,5 mg 2-mal täglich bei ausgewählten Patienten*) oder das dazugehörige Placebo ▪ ASS 81-324 mg 1-mal täglich oder oder das dazugehörige Placebo * Wenn bei Randomisierung zwei der folgenden Kriterien erfüllt waren: Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg, Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von	<u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zeit zwischen Randomisierung und erstem Auftreten eines bestätigten Schlaganfalls (ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert) oder einer bestätigten systemischen Embolie während des vorgesehenen Behandlungszeitraums (d. h. bei allen randomisierten Patienten) <u>Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt:</u> Zeit zwischen Randomisierung und erstem Auftreten folgender

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsinstrumenten	<p>bestätigter Ereignisse während des vorgesehenen Behandlungszeitraums (d. h. bei allen randomisierten Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kombinationsendpunkt: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert), systemische Embolie, Myokardinfarkt oder Tod vaskulärer Ursache <p><u>Tertiäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> Zeit zwischen Randomisierung und erstem Auftreten folgender bestätigter Ereignisse während des vorgesehenen Behandlungszeitraums (d. h. bei allen randomisierten Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tod jeglicher Ursache ▪ Kombinationsendpunkt: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert), systemische Embolie, Myokardinfarkt, Tod vaskulärer Ursache oder ISTH größere Blutung ▪ Kombinationsendpunkt: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert), systemische Embolie oder Tod jeglicher ▪ Tod vaskulärer Ursache <p>Weitere Wirksamkeitsendpunkte waren die Einzelkomponenten des primären Wirksamkeitsendpunktes.</p> <p><u>Primärer Sicherheitsendpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zeit zwischen erster Dosis der Studienmedikation und erstem Auftreten von bestätigter ISTH größerer Blutung während des Behandlungszeitraums (d. h. bei allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) <p><u>Sekundäre Sicherheitsendpunkte:</u> Zeit zwischen erster Dosis der Studienmedikation und erstem Auftreten folgender Ereignisse während des Behandlungszeitraums (d. h. bei allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kombinationsendpunkt: Bestätigte ISTH größere Blutung oder bestätigte ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung ▪ Jegliche vom Prüfarzt berichtete Blutung <p><u>Tertiäre Sicherheitsendpunkte:</u> Zeit zwischen erster Dosis der Studienmedikation und erstem Auftreten folgender Ereignisse während des Behandlungszeitraums (d. h. bei allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unerwünschte Ereignisse (UE): alle UE, Abbruch der Studienmedikation wegen UE, schwerwiegende UE (SUE) ▪ Klinische Laborwerte ▪ Vitalparameter ▪ EKGs <p>Laborwerte wurden permanent überwacht, unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA (Medical Dictionary for</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Regulatory Activities – version 13.1) kodiert und gruppiert.</p> <p><u>Weitere Endpunkte:</u> Zusätzlich zu den im Statistischen Analyseplan vorab definierten Endpunkten wurden folgende Endpunkte analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wirksamkeitsendpunkte: Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache; Schwere des Schlaganfalls ▪ Sicherheitsendpunkte: Lokalisationen bei größerer Blutung, tödliche Blutung <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Nach Randomisierung fanden Studienvisiten nach einem Monat, nach drei Monaten und danach alle drei Monate bis zum Ende der doppelblinden Phase der Studie statt. Endpunktereignisse und schwerwiegende UE waren zum Zeitpunkt des Auftretens zu berichten. Patienten mit Abbruch der doppelblinden Studienmedikation wurden bis zum Ende der doppelblinden Phase der Studie nachbeobachtet.</p> <p><u>Optimierung der Ergebnisqualität:</u> Die Optimierung der Ergebnisqualität wurde durch diverse Maßnahmen unterstützt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Training des Studienpersonals und des Personals beim Sponsor ▪ Zentralisierte Einrichtungen wie z. B. Interactive Voice Response System (IVRS) zur computergenerierten Randomisierung der Patienten; zentrales Labor ▪ Monitoring des Studienablaufs durch qualifiziertes Clinical Research Organisation (CRO)-Personal des Sponsors ▪ Komitees mit externen Experten: Unabhängiges Datenüberwachungs-Komitee (Data Monitoring Committee, DMC); Lenkungs-Komitee; Exekutiv-Komitee; unabhängiges Komitee zur Ereignisbeurteilung auf Basis verblindeter klinischer Daten (Adjudication Committee oder auch Clinical Events Committee); Schlaganfall-Komitee; externe hepatologische Beratung; externe neurologische Beratung ▪ Sicherung der Datenqualität durch Monitoring und Audits in den Studienzentren
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend, da keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn stattfanden.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlbestimmung beruhte auf dem Hauptziel der Studie, dem Nachweis der Überlegenheit von Apixaban gegenüber ASS beim primären Wirksamkeitsendpunkt (Kombinationsendpunkt: bestätigter Schlaganfall oder bestätigte systemische Embolie) während des vorgesehenen Behandlungszeitraums (d. h. unabhängig davon, ob der Patient bei Eintritt des Ereignisses

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienmedikation erhielt oder nicht). Hierzu war folgende Hypothese zu testen: $H_0 : HR \geq 1$ versus $H_1 : HR < 1$ mit HR = Hazard Ratio Apixaban/ASS.</p> <p>Bei 226 Patienten mit bestätigtem Schlaganfall oder bestätigter systemischer Embolie verfügt die Studie über eine Power von mindestens 90%, um eine relative Risikoreduktion von 35% durch Apixaban gegenüber ASS bei einem einseitigen $\alpha = 0,025$ aufzudecken. Bei einem durchschnittlichen Follow-up von 1,6 Jahren und unter der Annahme einer Rate von 3,3 Schlaganfällen pro 100 Patientenjahre bei den mit ASS behandelten Patienten waren insgesamt mindestens rund 5600 Patienten im Verhältnis 1:1 zu Apixaban oder ASS randomisiert erforderlich, um die angestrebte Power zu erreichen. Diese Berechnungen gingen von einem Loss to Follow-up von 1% aus.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Im Verlauf der Studie waren zwei Zwischenanalysen geplant:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die erste Zwischenanalyse war für den Zeitpunkt geplant, wenn bei 50% (d. h. 113) der insgesamt 226 Patienten ein bestätigtes Ereignis des primären Wirksamkeitsendpunktes eingetreten war. Bei dieser Zwischenbetrachtung wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt unter Anwendung einer modifizierten Haybittle-Peto-Grenze von 4 Standardabweichungen (zweiseitiger p-Wert $< 0,00006$) überwacht. Die Grenze bezieht sich auf einen Behandlungsunterschied, der größer ist als die vorgeschriebene Anzahl von Standardfehlern, und bevorzugt somit Apixaban. 2. Die zweite Zwischenanalyse war für den Zeitpunkt geplant, wenn bei rund 75% (d. h. 170) der insgesamt 226 Patienten ein bestätigtes Ereignis des primären Wirksamkeitsendpunktes eingetreten war. Bei dieser Zwischenbetrachtung wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt unter Anwendung einer modifizierten Haybittle-Peto-Grenze von 3 Standardabweichungen (zweiseitiger p-Wert $< 0,0026$) überwacht. <p>Sollte die beobachtete Hazard Ratio (Apixaban/ASS) für den primären Wirksamkeitsendpunkt bei einer der geplanten Zwischenanalysen den kritischen Wert unter Anwendung der jeweiligen modifizierten Haybittle-Peto-Grenze unterschreiten, war eine confirmatorische Zwischenanalyse drei Monate später vorgesehen. Sollte die beobachtete Hazard Ratio (Apixaban/ASS) erneut den kritischen Wert unterschreiten, konnte das Unabhängige Datenüberwachungs-Komitee (DMC) die vorzeitige Beendigung der Studie aufgrund der überlegenen Wirksamkeit von Apixaban empfehlen. Hierbei musste das DMC das Nutzen-Risiko-Profil insgesamt (inklusive der Ergebnisse sowohl beim primären Endpunkt als auch bei den sekundären und tertiären Endpunkten) berücksichtigen vor der Empfehlung, die Studie wegen überlegener Wirksamkeit von Apixaban vorzeitig zu beenden.</p> <p>Das Unabhängige Datenüberwachungs-Komitee (DMC) empfahl die vorzeitige Beendigung der Studie nach der confirmatorischen Analyse im Zusammenhang mit der ersten formalen Zwischenanalyse zur Wirksamkeit, da der zweiseitige p-Wert für</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		den primären Wirksamkeitsendpunkt sowohl bei der Zwischenanalyse als auch bei der konfirmatorischen Analyse <0,00006 war bei akzeptablem Sicherheitsprofil.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierter Randomisierungscode. Randomisierung im Verhältnis 1:1 zu einer von zwei Behandlungsgruppen (Apixaban- oder ASS-Gruppe). Randomisierungspläne wurden am PHRI Koordinierungszentrum in Hamilton, Ontario, Kanada, generiert und aufbewahrt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung, Blockgröße 4 Stratifizierung nach Studienzentrum
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale, telefonische Randomisierung über ein automatisiertes Interactive Voice Response System (IVRS) zur Geheimhaltung der Behandlungsfolge. Zum Zeitpunkt der Randomisierung ordnete das IVRS jedem Patienten eine Nummer und eine Behälter-Nummer zu. Die Behälter-Nummern wurden ebenfalls auf dem Erhebungsbogen dokumentiert. Die Vergabe von Behälter-Nummern für die Nachlieferungen der doppelblinden Studienmedikation erfolgte ebenfalls über das IVRS. Geheimhaltung bis zur Zuteilung war gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Bei Eignung des Patienten zum Einschluss in die Studie erfolgte zentrale, telefonische Randomisierung über ein automatisiertes Interactive Voice Response System (IVRS). Aufnahme und Zuteilung der Patienten durch Prüfarzt oder autorisierte Person.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Doppelblinde, double-dummy Studie: a) verblindet b) verblindet c) verblindet Um die Verblindung der Studienbehandlung zu gewährleisten, wurden Studienmedikamente mittels einer double-dummy Methode bereitgestellt, indem Placebos verwendet wurden, die ansonsten der jeweils wirksamen Studienmedikation entsprachen. Apixaban Verum, Apixaban-Placebo, ASS Verum und ASS-Placebo waren daher nicht zu unterscheiden. Patienten, Prüfarzte und von ihnen autorisierte Personen, Mitglieder aller Studien-Komitees sowie Mitarbeiter des Sponsors, die die Studie durchführten, hatten keinen Zugriff auf die individuellen Behandlungs-Zuordnungen der Patienten. Nur das Randomisierungs-Zentrum am PHRI sowie die Abteilung für klinische Prüfmuster bei BMS hatten Zugriff. Entblindung erfolgte ausschließlich aus behördlichen Gründen sowie in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>medizinischen Notfällen und dann nur gegenüber dem behandelnden Arzt und darüber hinaus gegenüber so wenig Personen wie möglich. Die Mitglieder des Endpunkt-Beurteilungskomitees blieben auch dann verblindet, wenn der Prüfarzt entblindet worden war.</p> <p>Daraus ergibt sich die Verblindung von Patienten, Behandlern und Zielgrößenbeurteilern.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Um die Verblindung der Studienbehandlung zu gewährleisten, wurden Studienmedikamente mittels einer double-dummy Methode bereitgestellt, indem Placebos verwendet wurden, die ansonsten der jeweils wirksamen Studienmedikation entsprachen. Apixaban Verum und Apixaban-Placebo waren daher ebenso nicht voneinander zu unterscheiden wie ASS Verum und ASS-Placebo (siehe Item 11a):</p> <p>Apixaban Verum und Apixaban-Placebo: rotbraune, glatte, oval geformte, flach bikonvexe Filmtablette</p> <p>ASS Verum und ASS-Placebo: weiße bis gebrochen weiße, glatte, runde, bikonvexe Filmtablette</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Hierarchische Testung</u></p> <p>Die vier hauptsächlichen Zielkriterien wurden im Rahmen einer hierarchischen Strategie getestet, wobei das Signifikanzniveau aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Studie nach den Methoden von Jennison und Turnbull sowie Hung, Wang und O'Neill adjustiert wurde. Der Gesamtfehler 1. Art wurde dadurch bei $\leq 5\%$ ($\alpha \leq 0,05$) gehalten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zuerst wurde auf Überlegenheit von Apixaban gegenüber ASS beim primären Wirksamkeitsendpunkt (Kombinationsendpunkt: Schlaganfall jeglicher Art oder systemische Embolie) getestet (zweiseitiges $\alpha = 0,05$). 2. Wenn Überlegenheit von Apixaban beim primären Wirksamkeitsendpunkt nachgewiesen war, wurde auf Überlegenheit von Apixaban gegenüber ASS beim sekundären Wirksamkeitsendpunkt (Kombinationsendpunkt: Schlaganfall jeglicher Art, systemische Embolie, Myokardinfarkt oder Tod vaskulärer Ursache) getestet (zweiseitiges $\alpha = 0,05$). 3. Wenn Überlegenheit von Apixaban beim sekundären Wirksamkeitsendpunkt nachgewiesen war, wurde auf Überlegenheit von Apixaban gegenüber ASS beim tertiären Wirksamkeitsendpunkt „Tod jeglicher Ursache“ getestet (zweiseitiges $\alpha = 0,05$). <p><u>Primäre Wirksamkeitsanalyse</u></p> <p>Hierzu wurde eine Intention-to-Treat-Analyse bei den randomisierten Patienten auf Basis der bestätigten primären Wirksamkeitsendpunkte (Schlaganfall oder systemische Embolie) durchgeführt, die im vorgesehenen doppelblinden Behandlungszeitraum auftraten.</p> <p><u>Zensierungsschema:</u> Patienten, bei denen kein bestätigter</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>primärer Wirksamkeitsendpunkt auftrat, wurden zu folgenden Zeitpunkten zensiert, je nachdem, welcher zuerst eintrat: Sterbedatum vaskulärer Ursache (sofern Tod vaskulärer Ursache nicht Teil des Endpunktes ist); Sterbedatum nicht-vaskulärer Ursache (sofern Tod nicht-vaskulärer Ursache nicht Teil des Endpunktes ist); letztes Kontaktdaten; Stichtag für den primären Wirksamkeitsendpunkt (28. Mai 2010).</p> <p>Für den Test auf Überlegenheit von Apixaban wurde ein proportionales Hazardmodell nach Cox mit Behandlungsgruppe als Kovariate herangezogen, um die Hazard Ratio (HR) von Apixaban/ASS und das zweiseitige 95%-Konfidenzintervall zu ermitteln:</p> <p style="padding-left: 40px;">$H_0 : HR \geq 1$ versus $H_1 : HR < 1$ (zweiseitiges $\alpha = 0,05$) mit H_0 = Nullhypothese, H_1 = Alternativhypothese</p> <p>Der Punktschätzer der HR wurde nach der Methode von Whitehead adjustiert. Der p-Wert für den Test auf Überlegenheit wurde mittels Log-Rank-Test ermittelt.</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse</u></p> <p>Wenn Überlegenheit von Apixaban beim primären Wirksamkeitsendpunkt nachgewiesen war, wurde auf Überlegenheit von Apixaban gegenüber ASS beim sekundären Wirksamkeitsendpunkt (Kombinationsendpunkt: Schlaganfall jeglicher Art, systemische Embolie, Myokardinfarkt oder Tod vaskulärer Ursache) getestet. Hierzu wurde eine Intention-to-Treat-Analyse bei den randomisierten Patienten auf Basis der bestätigten Ereignisse des sekundären Wirksamkeitsendpunktes durchgeführt, die im vorgesehenen doppelblinden Behandlungszeitraum auftraten.</p> <p><u>Zensierungsschema:</u> Patienten, bei denen kein bestätigtes Ereignis des sekundären Wirksamkeitsendpunktes auftrat, wurden zu folgenden Zeitpunkten zensiert, je nachdem, welcher zuerst eintrat: Sterbedatum vaskulärer Ursache (sofern Tod vaskulärer Ursache nicht Teil des Endpunktes ist); Sterbedatum nicht-vaskulärer Ursache (sofern Tod nicht-vaskulärer Ursache nicht Teil des Endpunktes ist); letztes Kontaktdaten; Stichtag für den primären Wirksamkeitsendpunkt (28. Mai 2010).</p> <p>Für den Test auf Überlegenheit von Apixaban wurde ein proportionales Hazardmodell nach Cox mit Behandlungsgruppe als Kovariate herangezogen, um die Hazard Ratio (HR) von Apixaban/ASS und das zweiseitige 95%-Konfidenzintervall zu ermitteln:</p> <p style="padding-left: 40px;">$H_0 : HR \geq 1$ versus $H_1 : HR < 1$ (zweiseitiges $\alpha = 0,05$) mit H_0 = Nullhypothese, H_1 = Alternativhypothese</p> <p>Der p-Wert für den Test auf Überlegenheit wurde mittels Log-Rank-Test ermittelt.</p> <p><u>Tertiäre Wirksamkeitsanalyse</u></p> <p>Wenn Überlegenheit von Apixaban beim sekundären Wirksamkeitsendpunkt nachgewiesen war, wurde auf Überlegenheit von Apixaban gegenüber ASS beim tertiären Wirksamkeitsendpunkt „Tod jeglicher Ursache“ getestet. Hierzu</p>

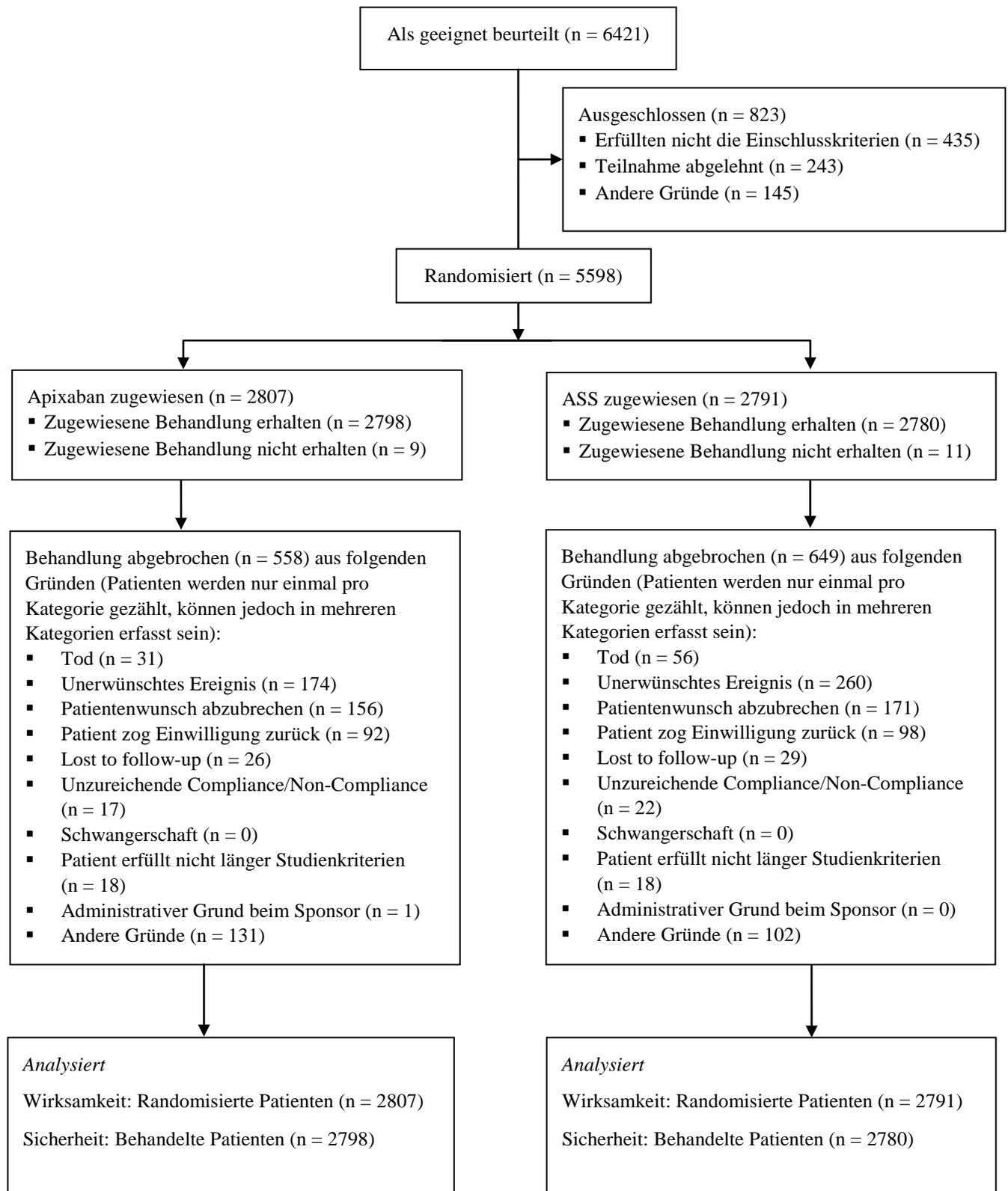
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurde eine Intention-to-Treat-Analyse bei den randomisierten Patienten auf Basis der bestätigten Sterbefälle jeglicher Ursache durchgeführt, die im vorgesehenen doppelblinden Behandlungszeitraum auftraten.</p> <p><u>Zensierungsschema:</u> Patienten, bei denen kein bestätigter Sterbefälle jeglicher Ursache auftrat, wurden zu folgenden Zeitpunkten zensiert, je nachdem, welcher zuerst eintrat: Sterbedatum (sofern Tod nicht Teil des Endpunktes ist); letztes Kontaktdatum; Stichtag für den primären Wirksamkeitsendpunkt (28. Mai 2010).</p> <p>Für den Test auf Überlegenheit von Apixaban wurde ein proportionales Hazardmodell nach Cox mit Behandlungsgruppe als Kovariate herangezogen, um die Hazard Ratio (HR) von Apixaban/ASS und das zweiseitige 95%-Konfidenzintervall zu ermitteln:</p> <p style="padding-left: 40px;">$H_0 : HR \geq 1$ versus $H_1 : HR < 1$ (zweiseitiges $\alpha = 0,05$) mit H_0 = Nullhypothese, H_1 = Alternativhypothese</p> <p>Der p-Wert für den Test auf Überlegenheit wurde mittels Log-Rank-Test ermittelt.</p> <p><u>Weitere Wirksamkeitsanalysen</u></p> <p>Bei allen weiteren sekundären und tertiären Wirksamkeitsendpunkten (siehe Item 6a) wurde ein proportionales Hazardmodell nach Cox mit Behandlungsgruppe als Kovariate herangezogen, um jeweils die Hazard Ratio (HR) von Apixaban/ASS, das zweiseitige 95%-Konfidenzintervall der HR sowie nominale zweiseitige p-Werte (Log-Rang-Test) zu ermitteln, die mit dem Test von $H_0 : HR = 1$ versus $H_1 : HR \neq 1$ assoziiert sind (mit H_0 = Nullhypothese, H_1 = Alternativhypothese, HR = Hazard Ratio Apixaban/ASS).</p> <p><u>Primäre Sicherheitsanalyse</u></p> <p>Hierzu wurde eine Analyse bei den behandelten Patienten (randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten) auf Basis bestätigter Ereignisse des primären Sicherheitsendpunkts (ISTH größere Blutung) durchgeführt, die im doppelblinden Behandlungszeitraum auftraten.</p> <p><u>Zensierungsschema:</u> Patienten, bei denen keine bestätigte ISTH größere Blutung auftrat, wurden zu folgenden Zeitpunkten zensiert, je nachdem, welcher zuerst eintrat: Ende des doppelblinden Behandlungszeitraums; Sterbedatum; letztes Kontaktdatum am Ende der doppelblinden Phase der Studie.</p> <p>Beim primären Sicherheitsendpunkt (bestätigte ISTH größere Blutung) wurde ein proportionales Hazardmodell nach Cox mit Behandlungsgruppe als Kovariate herangezogen, um die Hazard Ratio (HR) von Apixaban/ASS, das zweiseitige 95%-Konfidenzintervall der HR sowie einen nominalen zweiseitigen p-Wert (Log-Rank-Test) zu ermitteln, die mit dem Test von $H_0 : HR = 1$ versus $H_1 : HR \neq 1$ assoziiert sind (mit H_0 = Nullhypothese, H_1 = Alternativhypothese, HR = Hazard Ratio Apixaban/ASS).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sekundäre Sicherheitsanalysen</u></p> <p>Hierzu wurden jeweils Analysen bei den behandelten Patienten (randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten) auf Basis der sekundären Sicherheitsendpunkte (Blutungsendpunkte, siehe Item 6a) durchgeführt, die im doppelblinden Behandlungszeitraum auftraten.</p> <p><u>Zensierungsschema:</u> Patienten, bei denen keine Blutung auftrat, wurden zu folgenden Zeitpunkten zensiert, je nachdem, welcher zuerst eintrat: Ende des doppelblinden Behandlungszeitraums; Sterbedatum; letztes Kontaktdatum am Ende der doppelblinden Phase der Studie.</p> <p>Bei den sekundären Sicherheitsendpunkten wurde ein proportionales Hazardmodell nach Cox mit Behandlungsgruppe als Kovariate herangezogen, um jeweils die Hazard Ratio (HR) von Apixaban/ASS, das zweiseitige 95%-Konfidenzintervall der HR sowie einen nominalen zweiseitigen p-Werte (Log-Rank-Test) zu ermitteln, die mit dem Test von $H_0 : HR = 1$ versus $H_1 : HR \neq 1$ assoziiert sind (mit $H_0 =$ Nullhypothese, $H_1 =$ Alternativhypothese, $HR =$ Hazard Ratio Apixaban/ASS).</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für den primären Wirksamkeitsendpunkt (Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie), für den primären Sicherheitsendpunkt (ISTH größere Blutung) sowie jeweils für die sekundären Sicherheitsendpunkte (Kombinationsendpunkt: ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung; alle Blutungen) wurden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ungeeignet für VKA-Therapie(nachgewiesen/erwartet) ▪ Grund ungeeignet für VKA-Therapie ▪ Apixaban-Dosis ▪ ASS-Dosis ▪ Geographische Region ▪ Alter ▪ Geschlecht ▪ Ethnie ▪ Volkszugehörigkeit ▪ Gewicht ▪ Body Mass Index ▪ Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance) ▪ Anzahl der Risikofaktoren ▪ CHADS₂-Score ▪ Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA ▪ Alter ≥ 75 Jahre ▪ Diabetes Mellitus ▪ Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck ▪ Herzinsuffizienz

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) 5 598 Patienten wurden randomisiert: 2807 zu Apixaban und 2791 zu ASS</p> <p>b) 5578 Patienten erhielten die geplante Behandlung: 2798 mit Apixaban und 2780 mit ASS</p> <p>c) In der Analyse des primären Zielkriteriums zur <u>Wirksamkeit</u> wurden 5598 Patienten berücksichtigt: 2807 in der Apixaban- und 2791 in der ASS-Gruppe In der Analyse des primären Zielkriteriums zur <u>Sicherheit</u> wurden 5578 Patienten berücksichtigt: 2798 in der Apixaban- und 2780 in der ASS-Gruppe</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Patienten randomisiert zu Apixaban (n = 2807)</u> Abgebrochene Behandlung (n = 558) aus folgenden Gründen (Patienten werden nur einmal pro Kategorie gezählt, können jedoch in mehreren Kategorien erfasst sein):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tod (n = 31) ▪ Unerwünschtes Ereignis (n = 174) ▪ Patientenwunsch abzubrechen (n = 156) ▪ Patient zog Einwilligung zurück (n = 92) ▪ Lost to follow-up (n = 26) ▪ Unzureichende Compliance/Non-Compliance (n = 17) ▪ Schwangerschaft (n = 0) ▪ Patient erfüllt nicht länger Studienkriterien (n = 18) ▪ Administrativer Grund beim Sponsor (n = 1) ▪ Andere Gründe (n = 131) <p>Zugewiesene Behandlung nicht erhalten (n = 9)</p> <p><u>Patienten randomisiert zu ASS (n = 2791)</u> Abgebrochene Behandlung (n = 649) aus folgenden Gründen (Patienten werden nur einmal pro Kategorie gezählt, können jedoch in mehreren Kategorien erfasst sein):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tod (n = 56) ▪ Unerwünschtes Ereignis (n = 260) ▪ Patientenwunsch abzubrechen (n = 171) ▪ Patient zog Einwilligung zurück (n = 98) ▪ Lost to follow-up (n = 29) ▪ Unzureichende Compliance/Non-Compliance (n = 22) ▪ Schwangerschaft (n = 0) ▪ Patient erfüllt nicht länger Studienkriterien (n = 18) ▪ Administrativer Grund beim Sponsor (n = 0) ▪ Andere Gründe (n = 102)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zugewiesene Behandlung nicht erhalten (n = 11)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Die Studie umfasst 2 Phasen, eine doppelblinde Phase, gefolgt von einer offenen Verlängerungsstudie (long-term open-label extension, LTOLE):</p> <p><u>1) Doppelblinde Phase:</u></p> <p>Die doppelblinde Phase dauerte vom 31.08.2007 bis 20.09.2010 Erste Studienvisite des ersten Patienten am 31.08.2007 Letzte Studienvisite des letzten Patienten am 20.09.2010 Nachbeobachtungsphase von 30 Tagen, beginnend nach der letzten Dosis des doppelblinden Studienmedikaments bei den Patienten, die nicht in die LTOLE-Phase eintraten.</p> <p><u>2) LTOLE-Phase (offene Verlängerungsstudie):</u></p> <p>Beginn der optionalen LTOLE-Phase, in der alle geeigneten Patienten open-label Apixaban erhalten, nach Beendigung der doppelblinden Phase Letzte Studienvisite des letzten Patienten: Fortlaufend.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<p>Die doppelblinde Phase der Studie wurde anhand prädefinierter Kriterien (Item 7b) vorzeitig beendet, da die erste geplante Zwischenanalyse durch das Unabhängige Datenüberwachungs-Komitee (DMC) eine überlegene Wirksamkeit (klinisch bedeutsame Reduktion von Schlaganfall oder systemischer Embolie) von Apixaban gegenüber ASS erbrachte. Diese Zwischenanalyse demonstrierte darüber hinaus ein akzeptables Sicherheitsprofil von Apixaban im Vergleich zu ASS.</p> <p>Die optionale offene Verlängerungsstudie, in der alle geeigneten Patienten open-label Apixaban erhalten, ist fortlaufend.</p>
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar: AVERROES (CV185048).



Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-170 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AVERROES (CV185048)

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: AVERROES (CV185048)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Final Clinical Study Report for Study CV185048. Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who have failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment: A Randomized Double-Blind Trial vom 08.08.2011; Dokument-Kontroll-Nummer: 990047839 (14)	A

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Aus den Angaben geht klar hervor, dass es sich um eine randomisierte Studie handelt (A)

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet. Der Randomisierungscode war computergeneriert. Es handelte sich um eine zentrale, telefonische Randomisierung (IVRS). (A)

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
 - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
 - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. (A)

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die verblindete Behandlung erfolgte mittels Double-Dummy-Methode. Patienten in der Apixaban-Gruppe erhielten zusätzlich Acetylsalicylsäure (ASS) als Placebo und Patienten der ASS-Gruppe erhielten zusätzlich Apixaban-Placebo. Gleichaussehende Studienmedikation. Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. (A)

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den

primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler bzw. Weiterbehandler hatten keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten, da die Double-Dummy-Methode konsequent durchgeführt wurde. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*

- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.
Zulässige Gründe sind:*
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Die Auswertung der Studie, die Darstellung der Endpunkte sowie Art und Umfang der Berichterstattung lassen keine Hinweise auf Diskrepanzen erkennen. (A)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
(A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte, Hinweise oder Belege, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Schlaganfall

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Ischämischer Schlaganfall

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Schlaganfall unbekannter Ursache

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Hämorrhagischer Schlaganfall

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Zur Behinderung führender Schlaganfall

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Tödlicher Schlaganfall

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Systemische Embolie

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Myokardinfarkt

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursache**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: ISTH größere Blutung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: ISTH intrakranielle größere Blutung

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten

entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: ISTH größere gastrointestinale Blutung

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Tödliche Blutung

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: ISTH kleinere Blutung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Alle Blutungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten

entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)
