

IQWiG-Berichte – Nr. 256

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

Dossierbewertung

Auftrag: A14-28
Version: 1.0
Stand: 26.11.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

25.08.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-28

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8 (KölnTurm)

50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Marco Jost
- Katharina Biester
- Andreas Gerber-Grote
- Charlotte Guddat
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Astrid Seidl
- Siw Waffenschmidt

Schlagwörter: Apixaban, Venöse Thromboembolie, Pulmonale Embolie, Nutzenbewertung

Keywords: Apixaban, Venous Thromboembolism, Pulmonary Embolism, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	10
2.3 Fragestellung 1: Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe	11
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	11
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	11
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	11
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	18
2.3.2.1 Ergebnisse.....	21
2.3.2.2 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	26
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	33
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	33
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	36
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	37
2.4 Fragestellung 2: Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)	38
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	38
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	38
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	38
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	38
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	40
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 D, Abschnitt 3.1)	40
2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 D)	40
2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	40

2.6.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	42
2.6.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	44
2.6.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	44
2.6.2.3.2	Studienpool	46
2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
2.6.2.4.1	Studiendesign und Population.....	47
2.6.2.4.2	Verzerrungspotenzial	47
2.6.2.4.3	Ergebnisse	47
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	52
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	52
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	52
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	52
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	52
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	53
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	54
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	54
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	55
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	55
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	55
3	Kosten der Therapie	56
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 D, Abschnitt 3.2).....	56
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	56
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	56
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	56
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	59
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 D, Abschnitt 3.3).....	59
3.2.1	Behandlungsdauer	59

3.2.2	Verbrauch	60
3.2.3	Kosten.....	60
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	60
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	61
3.2.6	Versorgungsanteile	62
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	62
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	63
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	63
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	63
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 D, Abschnitt 3.4) .	63
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	64
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	64
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	64
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	65
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	65
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	67
6	Literatur	70
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 1)		73
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (einschließlich einzeln vom pU ausgewerteter Endpunkte) (Fragestellung 1)		77
Anhang C – Subgruppenanalysen nach geografischer Region zur Prüfung der Ergebniskonsistenz (Fragestellung 1).....		78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Apixaban (neues Anwendungsgebiet).....	4
Tabelle 3: Apixaban – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	9
Tabelle 4: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Apixaban (neues Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)	13
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografie und Basisdaten – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)	15
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – Erstbehandlung der Index-VTE mit Antikoagulanzen vor der Randomisierung – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)	16
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – Begleitbehandlung mit Antikoagulanzen während der Behandlungsphase ohne Tag 1 und ohne die beiden letzten Tage der Behandlung – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)	17
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)	18
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)	19
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)	20
Tabelle 14: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)	22
Tabelle 15: Subgruppen: Kombiniertes Endpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht tödliche TVT oder nicht tödliche LE) oder Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin (Fragestellung 1)	27
Tabelle 16: Subgruppen: Symptomatische nicht tödliche TVT – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)	28
Tabelle 17: Subgruppen: Symptomatische nicht tödliche Lungenembolien – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)	28
Tabelle 18: Subgruppen: größere Blutungen – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)	30
Tabelle 19: Subgruppen: klinisch relevante nicht größere Blutungen – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)	31

Tabelle 20: Subgruppen: SUE (ausschließlich einzeln vom pU ausgewerteter Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin (Fragestellung 1)	32
Tabelle 21: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)	34
Tabelle 22: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1).....	36
Tabelle 23: Apixaban – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	39
Tabelle 24: Apixaban – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	64
Tabelle 25: Apixaban – Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	65
Tabelle 26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	66
Tabelle 27: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)	73
Tabelle 28: Häufige SUE ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)	74
Tabelle 29: Häufige UE, die zum Therapieabbruch führten (bei > 1 Patient in einer der Behandlungsgruppen) – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)	75
Tabelle 30: Ergebnisse: Nebenwirkungen (einschließlich einzeln vom pU ausgewerteter Endpunkte) (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)	77

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Größere Blutungen – Subgruppenanalyse nach geografischer Region.....	78
Abbildung 2: Klinisch relevante nicht größere Blutungen – Subgruppenanalyse nach geografischer Region.....	78

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMI	body mass index (Body-Mass-Index)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FuG	Fach- und Gebrauchsinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LE	Lungenembolie
MW	Mittelwert
NMH	niedermolekulares Heparin
P-gp	P-Glykoprotein
POR	Peto Odds Ratio
PT	Preferred Term (Bevorzugte Bezeichnung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTR	Time in Therapeutic Range (Zeit im therapeutischen Bereich)
TVT	tiefe Venenthrombose
UE	unerwünschtes Ereignis
UFH	unfraktioniertes Heparin
VKA	Vitamin-K-Antagonist
VTE	venöse Thromboembolie

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Apixaban (neues Anwendungsgebiet) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.08.2014 übermittelt.

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

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 D, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 D (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 D, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 D, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3 D, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Apixaban (neues Anwendungsgebiet) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.08.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Die Behandlung von Patienten mit hämodynamisch instabiler LE ist gemäß Zulassung nicht Teil der Bewertung.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie besteht zur Initial-Behandlung einer TVT bzw. LE aus niedermolekularen Heparinen (NMH) und für die (parallel einzuleitende) Sekundärprophylaxe rezidivierender TVT bzw. LE aus einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist zu beachten, dass NMH für diese Indikationen zugelassen sein sollen und die Wirkstoffe in den für die jeweilige Indikation zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert eingesetzt werden sollen.

Für die Bewertung ergeben sich 2 Fragestellungen, die sich aus der Indikation und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Tabelle 2 zeigt die Fragestellungen in der Übersicht.

Tabelle 2: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Apixaban (neues Anwendungsgebiet)

Fragestellung	Indikation	Dosierung Apixaban	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen	2-mal täglich 10 mg über 7 Tage, dann 2-mal täglich 5 mg	NMH (Enoxaparin) mit parallel einzuleitendem VKA (Warfarin)
2	Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)	2-mal täglich 2,5 mg	VKA

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. LE: Lungenembolie; NMH: niedermolekulares Heparin; TVT: tiefen Venenthrombose; VKA: Vitamin-K-Antagonist

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien mit einer Minstdauer von 3 Monaten vorgenommen.

Ergebnisse

Fragestellung 1: Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe

In die Bewertung ging die AMPLIFY-Studie (CV185056) ein.

Die AMPLIFY-Studie war eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte und multizentrische Studie mit einer Behandlungsphase von 6 Monaten und einer Nachbeobachtungsphase von 30 Tagen.

In die Studie wurden insgesamt 5395 Patienten zu Apixaban (N = 2691) und Enoxaparin / Warfarin (N = 2704) randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Indexereignis durchgeführt (symptomatische proximale TVT oder symptomatische LE [mit oder ohne TVT]).

Patienten, die aufgrund transienter Risikofaktoren ein geringeres Rezidivrisiko aufweisen und entsprechend der Fachinformation mindestens 3 Monate und weniger als 6 Monate mit Apixaban behandelt werden, sind in der Studie nicht berücksichtigt.

Apixaban wurde entsprechend der deutschen Zulassung über 7 Tage 2-mal täglich mit 10 mg und anschließend 2-mal täglich mit 5 mg bis zu 6 Monate verabreicht. Das in der Studie eingesetzte NMH war Enoxaparin (1 mg/kg jede 12 h bis International Normalized Ratio [INR] ≥ 2) über einen Zeitraum von ≥ 5 Tage, und der eingesetzte VKA war Warfarin (Dosierung auf INR-Zielbereich 2,0 bis 3,0) über 6 Monate.

Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wurde für die AMPLIFY-Studie als niedrig eingestuft.

Mortalität

Gesamtmortalität

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

Morbidität

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

Für den kombinierten Endpunkt symptomatische, rezidivierende VTE (nicht tödliche TVT oder nicht tödliche LE) oder Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und Enoxaparin / Warfarin.

Da sich bei den Einzelkomponenten nicht tödliche TVT und nicht tödliche LE relevante Effektmodifikationen zeigen, wird der kombinierte Endpunkt für die Gesamtaussage nicht weiter betrachtet.

Symptomatische nicht tödliche TVT

Für den Endpunkt symptomatische nicht tödliche TVT zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und Enoxaparin / Warfarin.

Allerdings zeigt sich für symptomatische nicht tödliche TVT ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Body-Mass-Index (BMI; Interaktionstest $p = 0,164$). Daher werden die Ergebnisse nach BMI separat betrachtet. Aus den Subgruppenanalysen ergibt sich für den Endpunkt symptomatische nicht tödliche TVT ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Apixaban bei Patienten mit einem BMI von $> 28 \text{ kg/m}^2$ im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin. Bei Patienten mit einem BMI von $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ ist für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin belegt.

Symptomatische nicht tödliche LE

Für den Endpunkt symptomatische nicht tödliche LE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und Enoxaparin / Warfarin.

Allerdings zeigt sich für symptomatische nicht tödliche LE durch das Merkmal BMI ein Beleg für eine Effektmodifikation (Interaktionstest $p = 0,005$). Daher werden die Ergebnisse nach BMI separat betrachtet. Aus den Subgruppenanalysen ergibt sich für den Endpunkt symptomatische nicht tödliche LE für Patienten mit einem BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin. Für Patienten mit einem BMI $> 28 \text{ kg/m}^2$ ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der AMPLIFY-Studie nicht erhoben. Hieraus ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin.

Nebenwirkungen

Kombinierter Endpunkt: Größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen

Für den kombinierten Endpunkt größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin.

Der kombinierte Endpunkt setzt sich aus schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Ereignissen zusammen. Der Anteil der nicht schwerwiegenden Ereignisse ist dabei deutlich größer als der Anteil der schwerwiegenden Ereignisse, weshalb sich die Aussage zum Zusatznutzen für den kombinierten Endpunkt nach der Endpunktkategorie für nicht

schwerwiegende Ereignisse orientieren würde. Gegenüber der Bewertung der Einzelkomponente „klinisch relevante nicht größere Blutungen“ würde der kombinierte Endpunkt jedoch keine Zusatzinformation zum Ausmaß des Zusatznutzens liefern (in beiden Fällen Ausmaß beträchtlich). Der kombinierte Endpunkt wird für die Gesamtaussage daher nicht weiter betrachtet.

Größere Blutungen

Für den Endpunkt größere Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin.

Für den Endpunkt größere Blutungen ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin.

Klinisch relevante nicht größere Blutungen

Für den Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin.

Für den Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutungen ergibt sich ein Beleg für einen geringeren Schaden von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin, obwohl lediglich Ergebnisse einer Studie vorliegen. Dies begründet sich aus den dafür geforderten, zusätzlich erfüllten Kriterien: neben der besonderen Qualität der Studie ist der zugehörige p-Wert sehr klein ($p < 0,001$) und es zeigen sich konsistente Ergebnisse über die geografischen Regionen hinweg (keine relevante Interaktion: $p = 0,364$).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

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

Allerdings zeigt sich für den Endpunkt SUE durch das Merkmal Indexereignis ein Hinweis auf Effektmodifikation (Interaktionstest $p = 0,140$). Daher werden die Ergebnisse nach Indexereignis separat betrachtet. Aus den Subgruppenanalysen ergibt sich für den Endpunkt SUE ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin für Patienten mit einem Indexereignis nur TVT.

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

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

Fragestellung 2: Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE

Da der pU für die Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE mit Antikoagulanzen keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Fragestellung nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Apixaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet.

Fragestellung 1: Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe mit mindestens 6-monatiger Behandlungsdauer

In der Gesamtschau verbleiben positive und negative Effekte, die zum Teil von den Effektmodifikatoren BMI und Indexereignis abhängig sind. Für den BMI werden 2 Effektmodifikationen berücksichtigt, weshalb die Abwägung der positiven und negativen Effekte im Folgenden getrennt für Patienten mit einem BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ und $> 28 \text{ kg/m}^2$ vorgenommen wird.

Patienten mit einem BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$

Bei Patienten mit einem BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ gibt es für den Endpunkt symptomatische nicht tödliche LE einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Apixaban mit dem Ausmaß beträchtlich. Das Therapieziel von Apixaban im neuen Anwendungsgebiet ist die Behandlung von TVT und LE sowie die Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Daher führt der geringere Schaden von Apixaban, der bei den Blutungsendpunkten beobachtet wird, in der Gesamtbetrachtung nicht zu einem Zusatznutzen von Apixaban. Insgesamt ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit einem BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$.

Patienten mit einem BMI $> 28 \text{ kg/m}^2$

Für Patienten mit einem BMI $> 28 \text{ kg/m}^2$ zeigen sich in der Gesamtschau positive Effekte sowohl im Nutzenbereich (symptomatische nicht tödliche TVT: Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen), als auch im Bereich der Nebenwirkungen (größere Blutungen: Hinweis auf einen geringeren Schaden [Ausmaß beträchtlich]; klinisch relevante nicht größere Blutungen: Beleg für einen geringeren Schaden [Ausmaß beträchtlich]). Demgegenüber steht lediglich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden (Ausmaß gering) für Patienten mit dem Indexereignis TVT aufgrund häufiger auftretender SUE. Letzterer stellt in der Gesamtschau die positiven Effekte nicht infrage. Insgesamt ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem Ausmaß beträchtlich für Patienten mit einem BMI $> 28 \text{ kg/m}^2$.

Fragestellung 2: Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE

Zur Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE lagen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Apixaban ist für diese Fragestellung nicht belegt.

Zusammenfassung

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Apixaban.

Tabelle 3: Apixaban – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Indikation	Dosierung Apixaban	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Population	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen	2-mal täglich 10 mg über 7 Tage, dann 2-mal täglich 5 mg	NMH (Enoxaparin) mit parallel einzuleitendem VKA (Warfarin)	Patienten mit BMI ≤ 28 kg/m ²	Zusatznutzen nicht belegt
			Patienten mit BMI > 28 kg/m ²	Beleg für einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)	2-mal täglich 2,5 mg	VKA	Patienten nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit Antikoagulanzen	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.
 BMI: Body-Mass-Index; LE: Lungenembolie; NMH: niedermolekulares Heparin; TVT: tiefe Venenthrombose; VKA: Vitamin-K-Antagonist

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.

Die Behandlung von Patienten mit hämodynamisch instabiler LE ist gemäß Zulassung nicht Teil der Bewertung [3,4].

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie besteht zur Initial-Behandlung einer TVT bzw. LE aus niedermolekularen Heparinen (NMH) und für die (parallel einzuleitende) Sekundärprophylaxe rezidivierender TVT bzw. LE aus einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA).

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist zu beachten, dass NMH für diese Indikationen zugelassen sein sollen und die Wirkstoffe in den für die jeweilige Indikation zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert eingesetzt werden sollen.

Für die Bewertung ergeben sich 2 Fragestellungen, die sich aus der Indikation und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Tabelle 4 zeigt die Fragestellungen in der Übersicht.

Tabelle 4: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Apixaban (neues Anwendungsgebiet)

Fragestellung	Indikation	Dosierung Apixaban	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen	2-mal täglich 10 mg über 7 Tage, dann 2-mal täglich 5 mg	NMH (Enoxaparin) mit parallel einzuleitendem VKA (Warfarin)
2	Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)	2-mal täglich 2,5 mg	VKA

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. LE: Lungenembolie; NMH: niedermolekulares Heparin; TVT: tiefen Venenthrombose; VKA: Vitamin-K-Antagonist

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 3 Monaten vorgenommen.

Der pU weicht von den Fragestellungen ab, da er das Anwendungsgebiet nicht in die beiden o. g. Fragestellungen unterteilt (siehe Abschnitt 2.6.2.1).

2.3 Fragestellung 1: Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Apixaban (bis zum 30.07.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Apixaban (letzte Suche am 08.07.2014)
- Suche in Studienregistern zu Apixaban (letzte Suche am 08.07.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Literaturrecherche zu Apixaban (letzte Suche am 05.09.2014)
- Suche in Studienregistern zu Apixaban (letzte Suche am 05.09.2014)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle 5 aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
AMPLIFY (CV185056)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Der Studienpool stimmt zwar mit dem Studienpool des pU überein. Allerdings ist die AMPLIFY-Studie ausschließlich für Fragestellung 1 relevant. Der pU zieht die Studie hingegen für die Bewertung des gesamten Anwendungsgebiets heran, obwohl die AMPLIFY-Studie sowohl aufgrund der Dauer (6 Monate) als auch aufgrund der Apixaban-Dosierung (5 mg 2-mal täglich) nicht für Fragestellung 2 geeignet ist.

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
AMPLIFY (CV185056)	RCT, doppelblind, parallel, aktiv-kontrolliert	Erwachsene (ab 18 Jahre) mit akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter symptomatischer LE	Apixaban (N = 2691) Enoxaparin / Warfarin (N = 2704)	Screening: ≤ 48h vor der Randomisierung Behandlungsphase: 6 Monate Nachbeobachtungsphase: 30 Tage	Argentinien, Australien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Hong-Kong, Indien, Israel, Italien, Kanada, Korea, Malaysia, Mexiko, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Singapur, Spanien, Südafrika, Tschechische Republik, Ukraine, Ungarn, USA, Volksrepublik China 08/2008 – 03/2013	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kombination aus symptomatischer rezidivierender VTE (inklusive nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod während der 6-monatigen Therapie sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kombination aus symptomatischer rezidivierender VTE (inklusive nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder Gesamtmortalität sowie dessen Einzelkomponenten ▪ Kombination aus größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größerer Blutungen sowie dessen Einzelkomponenten ▪ unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>LE: Lungenembolie, N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TVT: tiefe Venenthrombose; vs.: versus; VTE: venöse Thromboembolie</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
AMPLIFY (CV185056)	Apixaban, oral 10 mg 2-mal täglich für 7 Tage danach 5 mg 2-mal täglich bis zum Ende 6 Monate + Enoxaparin Placebolösung s. c. jede 12 h bis Schein- INR ≥ 2 , über ≥ 5 Tage + Warfarin Placebo oral, nach Schein-INR von 2-3, über 6 Monate	Apixaban Placebo, oral, 2-mal täglich über 6 Monate + Enoxaparin Lösung 1 mg/kg s. c. jede 12 h bis INR ≥ 2 , über ≥ 5 Tage + Warfarin, oral, nach Ziel- INR von 2-3, über 6 Monate	Verbotene Behandlung ^a : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Potente Inhibitoren von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 (z. B. Azol-Antimykotika [Itraconazol und Ketoconazol], Makrolid-Antibiotika [Clarithromycin und Telithromycin], Protease-Inhibitoren [Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Atazanavir und Saquinavir] und Nefazodon). ▪ Aspirin > 165 mg/Tag. ▪ Duale Thrombozytenaggregationshemmung wie die gleichzeitige (simultane) Verwendung sowohl von Aspirin und einem Thienopyridin (z. B. Clopidogrel, Ticlopidin). ▪ Andere antithrombotische Mittel (z. B. UFH, NMH, direkte Thrombin-Inhibitoren, Fondaparinux). ▪ Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitoren (z. B. Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban). Eingeschränkte Behandlungen ^b : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chronische (> 3 Monate) tägliche Gabe von NSAIDs. NSAIDs wurden nicht in Dosierungen verabreicht, die laut Studienbericht außerhalb der Zulassung lagen. ▪ Zytotoxische / myelosuppressive Therapie ▪ Wenn ein Patient, einen potenten Induktor von CYP3A4 bekam (z. B. Rifampicin), wurde das Risiko einer Thromboembolie vom Untersucher bewertet, da die Plasmakonzentration von Apixaban in diesem Fall niedriger sein könnte.
<p>a: Im Falle einer notwendigen Behandlung mit einem verbotenen Mittel, wurde die Studienmedikation vorübergehend unterbrochen und sobald wie möglich nach Absetzen der verbotenen Medikamente oder Therapie neu gestartet.</p> <p>b: Die folgenden Medikamente wurden angesichts eines erhöhten Blutungsrisikos mit Vorsicht verabreicht. In solchen Fällen sollte eine etwaige Unterbrechung der Studienmedikation bedacht werden. Diese Entscheidung wurde nach einer sorgfältigen Beurteilung der Risiken und potenziellen Vorteile gefällt.</p> <p>INR: International Normalized Ratio; NMH: niedermolekulares Heparin; NSAID: Nichtsteroidale Entzündungshemmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; UFH: unfraktioniertes Heparin; vs.: versus</p>			

Die AMPLIFY-Studie (CV185056) war eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte und multizentrische Studie mit einer Behandlungsphase von 6 Monaten und einer Nachbeobachtungsphase von 30 Tagen.

In die Studie wurden insgesamt 5395 Patienten zu Apixaban (N = 2691) und Enoxaparin / Warfarin (N = 2704) randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Indexereignis durchgeführt (symptomatische proximale TVT oder symptomatische LE [mit oder ohne TVT]).

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter symptomatischer LE. Ein weiteres Einschlusskriterium war, dass Patienten mit unproviziertem oder provoziertem Indexereignis bekannte oder erworbene Risikofaktoren für ein Rezidiv aufweisen mussten (z. B. andauernde Immobilität). Patienten, für die nach Eintritt der TVT oder LE (Indexereignis) eine Behandlung von < 6 Monaten mit Antikoagulanzen geplant war, wurden von der Studie ausgeschlossen. D. h. Patienten, die aufgrund transientscher Risikofaktoren ein geringeres Rezidivrisiko aufweisen und entsprechend der Fachinformation [3,4] mindestens 3 Monate und weniger als 6 Monate mit Apixaban behandelt werden, sind in der Studie nicht berücksichtigt.

Apixaban wurde entsprechend der deutschen Zulassung über 7 Tage 2-mal täglich mit 10 mg und anschließend 2-mal täglich mit 5 mg bis zu 6 Monate verabreicht. Das in der Studie eingesetzte NMH war Enoxaparin (1 mg/kg jede 12 h bis International Normalized Ratio; INR \geq 2) über einen Zeitraum von \geq 5 Tage, und der eingesetzte VKA war Warfarin (Dosierung auf INR-Zielbereich 2,0 bis 3,0) über 6 Monate. Der Einsatz beider Wirkstoffe war zulassungsgemäß. Zusätzlich zu Apixaban wurde entsprechend Warfarin- / Enoxaparin-Placebo bzw. zusätzlich zu Warfarin und Enoxaparin entsprechend Apixaban-Placebo verabreicht.

In beiden Studienarmen war die Begleitmedikation mit bestimmten Medikamenten, wie auch anderen Antikoagulanzen, verboten. Diese konnten nur dann eingesetzt werden, wenn die Studienmedikation vorübergehend unterbrochen wurde. Die verbotenen Wirkstoffe sollten sobald wie möglich abgesetzt werden, um mit der Studienmedikation fortzufahren. Ebenso waren andere Medikamente angesichts eines erhöhten Blutungsrisikos nur eingeschränkt erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie war die Kombination aus symptomatischen rezidivierenden venösen Thromboembolien (VTE; inklusive nicht tödliche TVT oder nicht tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod.

Tabelle 8 bis Tabelle 10 zeigen die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen AMPLIFY-Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografie und Basisdaten – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Indexereignis ^a prox. TVT / LE %	Anatomisches Ausmaß des Indexereignisses		BMI [kg/m ²] MW (SD)	Ethnie [Weiß / Schwarz / Asiatisch / Andere / nicht berichtet] %	Therapie- abbrecher n (%)
					TVT [niedriges/ moderates / hohes Risiko / nicht berichtet] ^b % ^c	LE [beschränkt / moderat / erheblich / nicht berichtet] ^d % ^c			
AMPLIFY (CV185056)									
Apixaban	2691	57 (16)	42 / 58	66 / 34	24,4 / 32,6 / 43,1 / 0	8,5 / 42,2 / 38,4 / 11,0	29 (6)	82,4 / 3,9 / 8,4 / 3,5 ^e / 1,7	377 (14,0)
Enoxaparin / Warfarin	2704	57 (16)	41 / 59	67 / 33	24,7 / 32,8 / 42,3 / 0,2	9,8 / 43,6 / 36,0 / 10,6	29 (6)	83,0 / 3,6 / 8,4 / 3,2 ^e / 1,8	413 (15,3)
<p>a: Für den Fall, dass ein Patient sowohl eine TVT und LE aufwies, wurde der Patient mit dem Indexereignis LE eingestuft. Die Ereignisse sind nicht adjudiziert.</p> <p>b: niedriges Risiko: Blutgerinnsel nur in der Vena poplina, moderates Risiko: weder niedriges noch hohes Risiko, hohes Risiko: Blutgerinnsel in der Vena iliaca oder der Vena femoralis.</p> <p>c: Die Prozentangabe bezieht sich auf die Anzahl der Patienten mit dem Indexereignis TVT bzw. LE.</p> <p>d: beschränkt: nicht mehr als ein Lungenlappen mit max. 25 % Perfusionseinschränkung, moderat: weder beschränkt noch erheblich, erheblich: ≥ 2 Lungenlappen mit ≥ 50 % Perfusionseinschränkung.</p> <p>e: Eigene Berechnung. Die Angaben zu „Andere“ Ethnien beinhaltet auch amerikanisch indianische und indigene Bewohner Alaskas.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; LE: Lungenembolie; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; prox.: proximal; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TVT: tiefe Venenthrombose; vs.: versus; w: weiblich</p>									

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – Erstbehandlung der Index-VTE mit Antikoagulanzen vor der Randomisierung – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)

Studie Gruppe	N	Infusion UFH [Stunden] n (%)	Gesamt NMH und UFH [Stunden] n (%)	Warfarin / VKA [Anzahl der Dosierungen] n (%)	Heparin n (%)	NMH 1-mal täglich [Anzahl der Dosierungen] n (%)	NMH 2-mal täglich [Anzahl der Dosierungen] n (%)
AMPLIFY (CV185056)							
Apixaban	2691	0: 1593 (59,2) bis 12: 59 (2,2) 12 bis 24: 110 (4,1) 24 bis 36: 120 (4,5) >36: 3 (0,1) k. A.: 800 (29,7)	0: 358 (13,3) bis 12: 371 (13,8) > 12 bis 24: 1116 (41,5) > 24 bis 36: 587 (21,8) > 36 bis 48: 231 (8,6) > 48: 22 (0,8)	0: 2038 (75,7) 1: 289 (10,7) 2: 79 (2,9) > 2: 2 (<0,1) k. A.: 277 (10,3)	2327 (86,5)	0: 1762 (65,5) 1: 380 (14,1) 2: 195 (7,2) > 2: 1 (<0,1) k. A.: 347 (12,9)	0: 906 (33,7) 1: 384 (14,3) 2: 734 (27,3) 3: 435 (16,2) > 3: 14 (0,5) k. A.: 212 (7,9)
Enoxaparin / Warfarin	2704	0: 1590 (58,8) bis 12: 52 (1,9) 12 bis 24: 133 (4,9) 24 bis 36: 132 (4,9) > 36: 4 (0,1) k. A.: 787 (29,1)	0: 381 (14,1) bis 12: 341 (12,6) > 12 bis 24: 1126 (41,6) > 24 bis 36: 613 (22,7) > 36 bis 48: 211 (7,8) > 48: 26 (1,0)	0: 2043 (75,6) 1: 311 (11,5) 2: 58 (2,1) > 2: 0 k. A.: 286 (10,6)	2317 (85,7)	0: 1779 (65,8) 1: 368 (13,6) 2: 180 (6,7) > 2: 3 (0,1) k. A.: 368 (13,6)	0: 954 (35,3) 1: 378 (14,0) 2: 714 (26,4) 3: 460 (17,0) > 3: 8 (0,3) k. A.: 184 (6,8)
k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NMH: niedermolekulares Heparin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UFH: unfraktioniertes Heparin; VKA: Vitamin-K-Antagonist; vs.: versus; VTE: venöse Thromboembolie							

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – Begleitbehandlung mit Antikoagulanzen während der Behandlungsphase ohne Tag 1 und ohne die beiden letzten Tage der Behandlung – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)

Studie Gruppe	N	Heparine n (%)	Vitamin-K-Antagonisten n (%)	Andere n (%)
AMPLIFY (CV185056)				
Apixaban	2676	167 (6,2)	90 (3,4)	1 (< 0,1)
Enoxaparin / Warfarin	2689	179 (6,7)	100 (3,7)	1 (< 0,1)

N: Anzahl randomisierter Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben;
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, vs.: versus

Die eingeschlossenen Patienten der AMPLIFY-Studie waren im Mittel 57 Jahre alt und zumeist weiß. Es wurden etwas mehr Männer als Frauen eingeschlossen. Ungefähr zwei Drittel der Studienpopulation wies eine proximale TVT als Indexereignis auf und ca. ein Drittel eine LE (mit / ohne TVT). Der Schweregrad (gemessen über das jeweilige anatomische Ausmaß) der meisten Patienten mit einer proximalen TVT war moderat oder hoch und für die Patienten mit einer LE moderat oder erheblich.

Vor Gabe der ersten Studienmedikation wurden die Patienten nach einem Indexereignis mit Antikoagulanzen behandelt (siehe Tabelle 9), wobei es zu Überschneidungen dieser Erstbehandlung und der Studienmedikation kommen konnte. Dabei erhielten ungefähr drei Viertel der Patienten in der Erstbehandlung kein Warfarin / VKA. Mit Heparin vorbehandelt wurden ca. 86 % der Patienten. Vor Ende der Studie konnte in beiden Behandlungsgruppen eine Behandlung mit Antikoagulanzen begonnen werden, d. h. auch hier konnte es wieder zu Überlappungen von Studienmedikation und Antikoagulanzen kommen. Hieraus ergab sich, dass zunächst einmal ca. 52 % der Patienten in der Studie zumindest kurzfristig mit einer in der Studie verbotenen Begleitmedikation, wie Antithrombotika (siehe Tabelle 7), behandelt wurden. In einer Auswertung, in der die Erstbehandlung mit Antikoagulanzen zu Beginn und am Ende der 6-monatigen Behandlungsphase der Studie herausgerechnet ist (siehe Tabelle 10), zeigt sich jedoch, dass innerhalb der Behandlungsphase der Studie nur noch ca. 10 % der Patienten eine Begleitbehandlung mit Antikoagulanzen erhalten hatten. Nur für diese Patienten entsprach die Behandlung nicht der Zulassung für Apixaban. Weiterhin wurde bei diesen Patienten, sofern eine Behandlung mit einem solchen in der Studie und laut Zulassung verbotenen Mittel notwendig wurde, die Studienmedikation vorübergehend unterbrochen und sobald wie möglich nach Absetzen der verbotenen Medikamente oder Therapie neu gestartet. Insgesamt wird daher der zulassungsgemäße Einsatz von Apixaban während der Behandlungsphase in der AMPLIFY-Studie nicht infrage gestellt.

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
AMPLIFY (CV185056)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die AMPLIFY-Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Kombiniertes Endpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht tödliche TVT oder nicht tödliche LE) oder Gesamtmortalität
 - Symptomatische nicht tödliche TVT
 - Symptomatische nicht tödliche LE
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) (ausschließlich einzeln vom pU ausgewerteter Endpunkte)
 - Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) (ausschließlich einzeln vom pU ausgewerteter Endpunkte)
 - Kombiniertes Endpunkt: Größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen
 - Größere Blutungen
 - Klinisch relevante nicht größere Blutungen

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte herangezogen hat. So wurde z. B. der primäre Endpunkt der Studie, eine Kombination aus symptomatischen rezidivierenden VTE oder VTE-bedingter Tod nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da für die vorliegende Bewertung die Erfassung der Gesamtmortalität relevant ist (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Zudem wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität vom pU nicht als patientenrelevanter Endpunkt definiert.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität	Kombinierter Endpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht tödliche TVT oder nicht tödliche LE) oder Gesamtmortalität	Symptomatische nicht tödliche TVT	Symptomatische nicht tödliche LE	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Kombinierter Endpunkt: Größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen	Größere Blutungen	Klinisch relevante nicht größere Blutungen	SUE	Therapieabbruch wegen UE
AMPLIFY (CV185056)	ja	ja	ja	ja	nein ^a	ja	ja	ja	ja	ja

a: Endpunkt nicht erhoben.
 LE: Lungenembolien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TVT: tiefe Venenthrombose; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus; VTE: venöse Thromboembolie

Bis auf die in der AMPLIFY-Studie nicht erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität, liegen zu allen in die Nutzenbewertung eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkten Ergebnisse vor.

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die in der AMPLIFY-Studie erhobenen Endpunkte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)

Studie	Studien- ebene	Endpunkte									
		Gesamtmortalität	Kombinierter Endpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht tödliche TVT oder nicht tödliche LE) oder Gesamtmortalität	Symptomatische nicht tödliche TVT	Symptomatische nicht tödliche LE	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Kombinierter Endpunkt: Größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen	Größere Blutungen	Klinisch relevante nicht größere Blutungen	SUE	Therapieabbruch wegen UE
AMPLIFY (CV185056)	N	N	N	N	N	- ^a	N	N	N	N	N

a: Keine Daten erhoben.
N: niedrig; LE: Lungenembolie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TVT: tiefe Venenthrombose; UE: unerwünschte Ereignisse; VTE: venöse Thromboembolie

Das Verzerrungspotenzial wurde für alle Endpunkte als niedrig eingestuft. Die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial stimmt mit der Bewertung des pU überein. Aus der AMPLIFY-Studie lassen sich daher grundsätzlich Hinweise z. B. auf einen Zusatznutzen für die einzelnen Endpunkte ableiten.

Für die Ableitung eines Belegs müssen darüber hinaus bestimmte Kriterien erfüllt werden. Da es sich bei der AMPLIFY-Studie um eine multizentrische Studie (358 Zentren) hoher Qualität handelt, wird für Endpunkte, bei denen der zugehörige p-Wert sehr klein ist ($p < 0,001$), zusätzlich überprüft, ob das Ergebnis über verschiedene Kontexte hinweg konsistent ist. Hierfür wurde das Merkmal geografische Region (Nordamerika / Lateinamerika / Europa, Mittlerer Osten, Afrika / Asien, pazifischer Raum) herangezogen, bei dem davon ausgegangen wird, dass es verschiedene Kontexte abbildet. Sind die Ergebnisse konsistent (kein Hinweis auf Interaktion), kann für die Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ein Beleg abgeleitet werden (siehe hierzu auch Abschnitt 2.6.2.8.1).

Das Vorgehen zur Ableitung eines Belegs für die Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens weicht von der Einschätzung des pU ab, der generell aus der AMPLIFY-Studie Belege ableitet.

2.3.2.1 Ergebnisse

Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der AMPLIFY-Studie zum Vergleich von Apixaban mit Enoxaparin / Warfarin bei erwachsenen Patienten zur Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

Tabelle 14: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Apixaban		Enoxaparin / Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
AMPLIFY (CV185056)					
Mortalität					
Gesamt mortalität	2608	41(1,6 ^b)	2630	52 (2,0 ^b)	0,80 [0,53; 1,19]; 0,296 ^c
Morbidität					
Kombinierter Endpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht tödliche TVT oder nicht tödliche LE) oder Gesamt mortalität	2609	84 (3,2)	2635	104 (3,9 ^b)	0,82 [0,61; 1,08] 0,155
Symptomatische nicht tödliche TVT	2608	22 (0,8)	2633	35 (1,3)	0,63 [0,37; 1,08] 0,090
Symptomatische nicht tödliche LE	2606	27 (1,0)	2632	25 (0,9 ^b)	1,09 [0,63; 1,89] 0,746
Nebenwirkungen					
Kombinierter Endpunkt: Größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen	2676	115 (4,3)	2689	261 (9,7)	0,44 [0,36; 0,55] < 0,001
Größere Blutungen	2676	15 (0,6 ^b)	2689	49 (1,8)	0,31 [0,17; 0,55] < 0,001
Klinisch relevante nicht größere Blutungen	2676	103 (3,8 ^b)	2689	215 (8,0)	0,48 [0,38; 0,60] < 0,001
UE ^d	2676	1713 (64,0)	2689	1787 (66,5)	
SUE ^d	2676	343 (12,8)	2689	308 (11,5)	1,11 [0,96; 1,29] 0,141
Therapieabbruch wegen UE ^d	2676	109 (4,1)	2689	113 (4,2)	0,97 [0,74; 1,25] 0,796
<p>a: Wenn nicht anders angegeben, handelt es sich beim RR, dem zugehörigen 95 %-KI und dem entsprechenden p-Wert um Ergebnisse, die der pU mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode bestimmt hat. Dabei wurde die Stratifizierung bezüglich des Indexereignisses (nur TVT oder LE mit / ohne TVT) berücksichtigt.</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: wegen abweichender Angaben zu der Anzahl ausgewerteter Patienten zwischen Modul 4 und Studienbericht eigene Berechnung von RR, Konfidenzintervall und p-Wert (exakter Fisher-Test)</p> <p>d: ausschließlich einzeln vom pU ausgewerteter Endpunkte.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LE: Lungenembolie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TVT: tiefe Venenthrombose; UE: unerwünschte Ereignisse; VTE: venöse Thromboembolie</p>					

Mortalität

Gesamtmortalität

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

Die Einschätzung zum Zusatznutzen stimmt mit der des pU überein.

Morbidität

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

Für den kombinierten Endpunkt symptomatische, rezidivierende VTE (nicht tödliche TVT oder nicht tödliche LE) oder Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und Enoxaparin / Warfarin.

Da sich bei den Einzelkomponenten nicht tödliche TVT und nicht tödliche LE relevante Effektmodifikationen zeigen, wird der kombinierte Endpunkt für die Gesamtaussage nicht weiter betrachtet.

Symptomatische nicht tödliche TVT

Für den Endpunkt symptomatische nicht tödliche TVT zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und Enoxaparin / Warfarin.

Allerdings zeigt sich für symptomatische nicht tödliche TVT ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal BMI (Interaktionstest $p = 0,164$). Daher werden die Ergebnisse nach BMI separat betrachtet (siehe Abschnitt 2.3.2.2). Aus den Subgruppenanalysen ergibt sich für den Endpunkt symptomatische nicht tödliche TVT ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Apixaban bei Patienten mit einem BMI von $> 28 \text{ kg/m}^2$ im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin. Bei Patienten mit einem BMI von $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ ist für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin belegt.

Die Ergebnisse entsprechen nicht der Einschätzung des pU, der auf Basis von Subgruppenergebnissen keine Aussagen zum Zusatznutzen trifft.

Symptomatische nicht tödliche LE

Für den Endpunkt symptomatische nicht tödliche LE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und Enoxaparin / Warfarin.

Allerdings zeigt sich für symptomatische nicht tödliche LE durch das Merkmal BMI ein Beleg für eine Effektmodifikation (Interaktionstest $p = 0,005$). Daher werden die Ergebnisse nach BMI separat betrachtet (siehe Abschnitt 2.3.2.2). Aus den Subgruppenanalysen ergibt

sich für den Endpunkt symptomatische nicht tödliche LE für Patienten mit einem BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin. Für Patienten mit einem BMI $> 28 \text{ kg/m}^2$ ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin.

Die Ergebnisse entsprechen nicht der Einschätzung des pU, der auf Basis von Subgruppenergebnissen keine Aussagen zum Zusatznutzen trifft.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der AMPLIFY-Studie nicht erhoben. Hieraus ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin.

Der pU adressiert den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in seinen Ergebnissen mit der Begründung, er sei in der AMPLIFY-Studie nicht erhoben worden, nicht.

Nebenwirkungen

Kombinierter Endpunkt: Größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen

Für den kombinierten Endpunkt größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin.

Der kombinierte Endpunkt setzt sich aus schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Ereignissen zusammen. Der Anteil der nicht schwerwiegenden Ereignisse ist dabei deutlich größer als der Anteil der schwerwiegenden Ereignisse, weshalb sich die Aussage zum Zusatznutzen für den kombinierten Endpunkt nach der Endpunktkategorie für nicht schwerwiegende Ereignisse orientieren würde. Gegenüber der Bewertung der Einzelkomponente „klinisch relevante nicht größere Blutungen“ würde der kombinierte Endpunkt jedoch keine Zusatzinformation zum Ausmaß des Zusatznutzens liefern (in beiden Fällen Ausmaß beträchtlich). Der kombinierte Endpunkt wird für die Gesamtaussage daher nicht weiter betrachtet.

Größere Blutungen

Für den Endpunkt größere Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin.

Für den Endpunkt größere Blutungen ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin. Ein Beleg kann in diesem Fall nicht abgeleitet werden, obwohl die hierfür zusätzlich geforderten Kriterien teilweise erfüllt sind: neben der besonderen Qualität der Studie ist der zugehörige p-Wert sehr klein ($p < 0,001$). Jedoch zeigt die Überprüfung der Konsistenz zwischen den geografischen Regionen einen

Hinweis auf Interaktion ($p = 0,198$; siehe Abbildung 1, Anhang C). Somit wird von einer Inkonsistenz zwischen den Ergebnissen der geografischen Regionen ausgegangen.

Dieses Ergebnis weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt größere Blutungen einen Beleg für einen geringeren Schaden von Apixaban ableitet.

Klinisch relevante nicht größere Blutungen

Für den Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin.

Für den Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutungen ergibt sich ein Beleg für einen geringeren Schaden von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin, obwohl lediglich Ergebnisse einer Studie vorliegen. Dies begründet sich aus den dafür geforderten, zusätzlich erfüllten Kriterien: neben der besonderen Qualität der Studie ist der zugehörige p-Wert sehr klein ($p < 0,001$) und es zeigen sich konsistente Ergebnisse über die geografischen Regionen hinweg (keine relevante Interaktion: $p = 0,364$; siehe Abbildung 2, Anhang C).

Diese Einschätzung stimmt mit der des pU überein.

SUE

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

Allerdings zeigt sich für den Endpunkt SUE durch das Merkmal Indexereignis ein Hinweis auf Effektmodifikation (Interaktionstest $p = 0,140$). Daher werden die Ergebnisse nach Indexereignis separat betrachtet (siehe Abschnitt 2.3.2.2). Aus den Subgruppenanalysen ergibt sich für den Endpunkt SUE ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin für Patienten mit einem Indexereignis nur TVT.

Das Ergebnis entspricht nicht der Einschätzung des pU, der auf Basis von Subgruppenergebnissen keine Aussagen zum Zusatznutzen trifft.

Therapieabbruch wegen UE

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

Die Einschätzung stimmt mit der des pU überein.

2.3.2.2 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenmerkmale als relevant betrachtet:

- Alter
 - Kategorie I (< 65 Jahre / 65 - < 75 Jahre / > 75 Jahre)
 - Kategorie II (< 75 Jahre / > 75 Jahre)
- Geschlecht
- Indexereignis (LE [mit oder ohne TVT] / nur TVT)
- Anatomisches Ausmaß der LE (Risikogruppen: beschränkt / moderat / erheblich)
- Anatomisches Ausmaß der TVT (Risikogruppen: niedriges / moderates / hohes)
- BMI
 - Kategorie I ($\leq 28 \text{ kg/m}^2$ / $> 28 \text{ kg/m}^2$ bis $\leq 33 \text{ kg/m}^2$ / $> 33 \text{ kg/m}^2$)
 - Kategorie II ($\leq 25 \text{ kg/m}^2$ / > 25 bis $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ / > 30 bis $\leq 35 \text{ kg/m}^2$ / $> 35 \text{ kg/m}^2$)
- Ethnie (Weiß / Schwarz oder Afroamerikaner / Asiatisch / Andere)

Alle Subgruppenmerkmale sowie deren Ausprägung und Grenzwerte wurden in der AMPLIFY-Studie vorab definiert.

Im Folgenden werden nur die Ergebnisse für Subgruppen und Endpunkte präsentiert, bei denen es mindestens Hinweise auf eine Effektmodifikation zwischen Behandlungseffekt und Subgruppe gibt. Weiterhin muss in mindestens einer der Subgruppen ein statistisch signifikanter Effekt vorliegen. Voraussetzung für einen Beleg einer Effektmodifikation ist eine statistisch signifikante Interaktion mit einem p-Wert $< 0,05$. Ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Morbidität

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

Tabelle 15 bis Tabelle 17 zeigen für den kombinierten Endpunkt symptomatische, rezidivierende VTE (nicht tödliche TVT oder nicht tödliche LE) oder Gesamtmortalität sowie für die Einzelkomponenten symptomatische nicht tödliche TVT und symptomatische nicht tödliche LE die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Subgruppenmerkmale, für die sich ein Hinweis auf oder Beleg für eine Effektmodifikation zeigt.

Tabelle 15: Subgruppen: Kombiniertes Endpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht tödliche TVT oder nicht tödliche LE) oder Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin (Fragestellung 1)

Studie Merkmal Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin / Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert
AMPLIFY (CV185056)						
BMI Kategorie I					Interaktion:	0,072
≤ 28 kg/m ²	1321	54 (4,1)	1328	49 (3,7)	1,11 [0,76; 1,62]	0,616 ^b
> 28 kg/m ²	1274	30 (2,4) ^c	1290	54 (4,2) ^c	0,56 [0,36; 0,87] ^d	0,010 ^b
> 28 – 33 kg/m ²	767	17 (2,2)	784	32 (4,1)	0,54 [0,30; 0,97]	0,042 ^b
> 33 kg/m ²	507	13 (2,6)	506	22 (4,3)	0,59 [0,30; 1,16]	0,126 ^b
Anatomisches Ausmaß der LE					Interaktion:	0,093
Beschränkt ^e / moderat ^f	454	22 (4,8) ^c	473	18 (3,8) ^c	1,27 [0,69; 2,34] ^d	0,445 ^g
<i>Beschränkt^e</i>	72	4 (5,6)	88	3 (3,4)	1,58 [0,34; 7,23]	0,599 ^g
<i>Moderat^f</i>	382	18 (4,7)	385	15 (3,9)	1,19 [0,61; 2,32]	0,602 ^g
Erheblich ^h	351	7 (2,0)	318	16 (5,0)	0,40 [0,16; 0,97]	0,032 ^g
<p>a: Wenn nicht anders angegeben, handelt es sich beim RR und dem zugehörigen 95 %-KI um Ergebnisse, die der pU mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode bestimmt hat. Dabei wurde, sofern möglich, die Stratifizierung bezüglich des Indexereignisses (nur TVT oder LE mit / ohne TVT) berücksichtigt.</p> <p>b: eigene Berechnung, exakter Fisher-Test</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>d: Berechnung von RR und zugehörigem 95 %-KI ohne Berücksichtigung der Stratifizierung</p> <p>e: nicht mehr als ein Lungenlappen mit maximal 25 % Perfusionseinschränkung</p> <p>f: weder beschränkt noch erheblich</p> <p>g: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5])</p> <p>h: ≥ 2 Lungenlappen mit ≥ 50 % Perfusionseinschränkung</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TVT: tiefe Venenthrombose; vs.: versus; VTE: venöse Thromboembolien</p>						

Tabelle 16: Subgruppen: Symptomatische nicht tödliche TVT – RCT , direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)

Studie Merkmal Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin / Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert
AMPLIFY (CV185056)						
Geschlecht					Interaktion:	0,168
Männer	1523	17 (1,1)	1555	21 (1,4)	0,83 [0,44; 1,56]	0,626 ^b
Frauen	1085	5 (0,5)	1078	14 (1,3)	0,36 [0,13; 0,99]	0,040 ^b
BMI Kategorie I					Interaktion:	0,164
≤ 28 kg/m ²	1321	13 (1,0)	1328	12 (0,9)	1,09 [0,50; 2,38]	0,844 ^b
> 28 kg/m ²	1273	9 (0,7) ^c	1288	22 (1,7) ^c	0,41 [0,19; 0,90] ^d	0,029 ^b
> 28 – 33 kg/m ²	766	5 (0,7)	783	16 (2,0)	0,32 [0,12; 0,87]	0,026 ^b
> 33 kg/m ²	507	4 (0,8)	505	6 (1,2)	0,65 [0,19; 2,30]	0,546 ^b
a: Wenn nicht anders angegeben, handelt es sich beim RR und dem zugehörigen 95 %-KI um Ergebnisse, die der pU mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode bestimmt hat. Dabei wurde, sofern möglich, die Stratifizierung bezüglich des Indexereignisses (nur TVT oder LE mit / ohne TVT) berücksichtigt.						
b: eigene Berechnung, exakter Fisher-Test						
c: eigene Berechnung						
d: Berechnung von RR und zugehörigem 95 %-KI ohne Berücksichtigung der Stratifizierung						
BMI: Body-Mass-Index; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TVT: tiefe Venenthrombose; vs.: versus						

Tabelle 17: Subgruppen: Symptomatische nicht tödliche Lungenembolien – RCT , direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)

Studie Merkmal Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin / Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert
AMPLIFY (CV185056)						
BMI Kategorie I					Interaktion:	0,005
≤ 28 kg/m ²	1320	18 (1,4)	1327	5 (0,4)	3,62 [1,35; 9,71]	0,006 ^b
> 28 kg/m ²	1272	9 (0,7) ^c	1288	20 (1,6) ^c	0,46 [0,21; 1,00] ^d	0,060 ^b
> 28 – 33 kg/m ²	765	7 (0,9)	782	12 (1,5)	0,60 [0,24; 1,51]	0,357 ^b
> 33 kg/m ²	507	2 (0,4)	506	8 (1,6)	0,25 [0,05; 1,21]	0,064 ^b
a: Wenn nicht anders angegeben, handelt es sich beim RR und dem zugehörigen 95 %-KI um Ergebnisse, die der pU mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel Methode bestimmt hat. Dabei wurde, sofern möglich, die Stratifizierung bezüglich des Indexereignisses (nur TVT oder LE mit / ohne TVT) berücksichtigt.						
b: eigene Berechnung, exakter Fisher-Test						
c: eigene Berechnung						
d: Berechnung von RR und zugehörigem 95 %-KI ohne Berücksichtigung der Stratifizierung						
BMI: Body-Mass-Index; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TVT: tiefe Venenthrombose						

Die Ergebnisse zeigen eine konsistente Effektmodifikation durch das Merkmal BMI für die beiden Endpunkte TVT und LE sowie für den kombinierten Endpunkt. Eine solche Konsistenz ist für die Merkmale Geschlecht und Anatomisches Ausmaß der LE nicht sichtbar. Nachfolgend werden daher nur die Effektmodifikationen zum Merkmal BMI betrachtet. Darüber hinaus werden die Subgruppenergebnisse zum kombinierten Endpunkt nicht weiter betrachtet, da für die Einzelkomponenten relevante Effektmodifikationen vorliegen.

Symptomatische nicht tödliche TVT

Für die Einzelkomponente symptomatische nicht tödliche TVT zeigt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal BMI Kategorie I (Interaktionstest $p = 0,164$).

Für den Endpunkt symptomatische nicht tödliche TVT liegt für das Merkmal BMI Kategorie I für die beiden benachbarten BMI-Kategorien > 28 bis 33 kg/m^2 und $> 33 \text{ kg/m}^2$ keine relevante Heterogenität vor (Interaktionstest $p = 0,372$). Somit werden diese beiden Kategorien zusammengefasst. Für symptomatische nicht tödliche TVT zeigt sich damit bei Patienten mit einem BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ kein statistisch signifikantes Ergebnis. Für Patienten mit einem BMI $> 28 \text{ kg/m}^2$ zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin. Da nur ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt und das Subgruppenergebnis im Gegensatz zu dem der Gesamtpopulation statistisch signifikant ist (siehe Tabelle 14), ergibt sich für den Endpunkt symptomatische nicht tödliche TVT ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin bei Patienten mit einem BMI $> 28 \text{ kg/m}^2$. Für Patienten mit einem BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin.

Symptomatische nicht tödliche LE

Für die Einzelkomponente symptomatische nicht tödliche LE zeigt sich ein Beleg auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal BMI Kategorie I (Interaktionstest $p = 0,005$). Weiterhin wurde für die BMI Kategorie II ein Hinweis auf eine Effektmodifikation identifiziert (Interaktionstest $p = 0,069$). Aufgrund des Belegs für eine Effektmodifikation für die BMI Kategorie I wird das Ergebnis der BMI Kategorie II nicht weiter berücksichtigt.

Für das Merkmal BMI Kategorie I liegt für die beiden benachbarten BMI-Kategorien > 28 bis 33 kg/m^2 und $> 33 \text{ kg/m}^2$ keine relevante Heterogenität vor (Interaktionstest $p = 0,341$), sodass diese Kategorien zusammengefasst werden. Somit zeigt sich für Patienten mit einem BMI $> 28 \text{ kg/m}^2$ kein statistisch signifikantes Ergebnis. Für Patienten mit einem BMI von $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ hingegen zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin. Da ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt, ergibt sich für den Endpunkt symptomatische nicht tödliche LE für Patienten mit einem BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin. Für Patienten mit einem BMI $> 28 \text{ kg/m}^2$ ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin.

Nebenwirkungen***Größere Blutungen, klinisch relevante nicht größere Blutungen***

Tabelle 18 und Tabelle 19 zeigen für die Endpunkte größere Blutungen und klinisch relevante nicht größere Blutungen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Subgruppenmerkmale, für die sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation zeigt. Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigt sich nicht.

Tabelle 18: Subgruppen: größere Blutungen – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)

Studie Merkmal Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin / Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert
AMPLIFY (CV185056)						
Indexereignis					Interaktion:	0,087
LE (mit oder ohne TVT)	928	4 (0,4)	902	25 (2,8)	0,16 [0,05; 0,45]	< 0,001 ^b
Nur TVT	1738	11 (0,6)	1773	24 (1,4)	0,47 [0,23; 0,95]	0,040 ^b
Anatomisches Ausmaß der TVT					Interaktion:	0,194
Niedriges ^c / moderates Risiko ^d	992	9 (0,9) ^e	1020	13 (1,3) ^e	0,71 [0,31, 1,66] ^f	0,522 ^b
<i>Niedriges Risiko^c</i>	423	3 (0,7)	440	7 (1,6)	0,44 [0,12; 1,71]	0,239 ^g
<i>Moderates Risiko^d</i>	569	6 (1,1)	580	6 (1,0)	1,01 [0,32; 3,13]	> 0,999 ^b
Hohes Risiko ^h	746	2 (0,3)	750	11 (1,5)	0,18 [0,04; 0,82]	0,022 ^b
a: Wenn nicht anders angegeben, handelt es sich beim RR und dem zugehörigen 95 %-KI um Ergebnisse, die der pU mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode bestimmt hat. Dabei wurde, sofern möglich, die Stratifizierung bezüglich des Indexereignisses (nur TVT oder LE mit / ohne TVT) berücksichtigt. b: eigene Berechnung, exakter Fisher-Test c: Blutgerinnsel nur in der Vena poplitea d: weder niedriges noch hohes Risiko e: eigene Berechnung f: Berechnung von RR und zugehörigem 95 %-KI ohne Berücksichtigung der Stratifizierung g: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5]) h: Blutgerinnsel in der Vena iliaca oder der Vena femoralis KI: Konfidenzintervall; LE: Lungenembolie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TVT: tiefe Venenthrombose; vs.: versus						

Tabelle 19: Subgruppen: klinisch relevante nicht größere Blutungen – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)

Studie Merkmal Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin / Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert
AMPLIFY (CV185056)						
Indexereignis					Interaktion:	0,052
LE (mit oder ohne TVT)	928	40 (4,3)	902	104 (11,5)	0,37 [0,26; 0,53]	< 0,001 ^b
Nur TVT	1738	63 (3,6)	1773	111 (6,3)	0,58 [0,43; 0,78]	< 0,001 ^b
Anatomisches Ausmaß der LE					Interaktion:	0,101
Beschränkt ^c	79	8 (10,1)	88	9 (10,2)	0,96 [0,39; 2,35]	> 0,999 ^d
Moderat ^e / Erheblich ^f	747	30 (4,0) ^g	719	86 (12,0) ^g	0,34 [0,22; 0,50] ^h	< 0,001 ^b
<i>Moderat^e</i>	391	18 (4,6)	394	49 (12,4)	0,37 [0,22; 0,62]	< 0,001 ^d
<i>Erheblich^f</i>	356	12 (3,4)	325	37 (11,4)	0,30 [0,16; 0,56]	< 0,001 ^d
<p>a: Wenn nicht anders angegeben, handelt es sich beim RR und dem zugehörigen 95 %-KI um Ergebnisse, die der pU mit Hilfe der Cochran–Mantel–Haenszel Methode bestimmt hat. Dabei wurde, sofern möglich, die Stratifizierung bezüglich des Indexereignisses (nur TVT oder LE mit / ohne TVT) berücksichtigt.</p> <p>b: eigene Berechnung, exakter Fisher-Test</p> <p>c: nicht mehr als ein Lungenlappen mit maximal 25 % Perfusionseinschränkung</p> <p>d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5])</p> <p>e: weder beschränkt noch erheblich</p> <p>f: ≥ 2 Lungenlappen mit ≥ 50 % Perfusionseinschränkung</p> <p>g: eigene Berechnung</p> <p>h: Berechnung von RR und zugehörigem 95 %-KI ohne Berücksichtigung der Stratifizierung</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LE: Lungenembolie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TVT: tiefe Venenthrombose; vs.: versus</p>						

Sowohl für größere Blutungen als auch für klinisch relevante nicht größere Blutungen zeigt sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Merkmal Indexereignis (Interaktionstest $p = 0,087$ bzw. $p = 0,052$). Allerdings ist das Ergebnis sowohl für Patienten mit einem Indexereignis LE als auch für solche mit einem Indexereignis nur TVT jeweils statistisch signifikant. Diese Effektmodifikationen werden daher für die Gesamtaussage nicht weiter betrachtet.

Für größere Blutungen zeigt sich zusätzlich ein Hinweis auf Effektmodifikation innerhalb der Gruppe der Patienten mit Indexereignis nur TVT, und zwar für das Ausmaß der TVT (Interaktionstest $p = 0,194$). Dem gegenüber zeigt sich für klinisch relevante nicht größere Blutungen ein Hinweis auf Effektmodifikation für die Gruppe der Patienten mit Indexereignis LE, wiederum für das Ausmaß des Indexereignisses (Interaktionstest $p = 0,101$). Da diese Effektmodifikationen über die Blutungsendpunkte nicht konsistent sind, werden sie ebenfalls für die Gesamtaussage nicht weiter betrachtet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Tabelle 20 zeigt für den Endpunkt SUE die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Subgruppenmerkmale, für die sich ein Hinweis auf oder ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigt.

Tabelle 20: Subgruppen: SUE (ausschließlich einzeln vom pU ausgewerteter Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin (Fragestellung 1)

Studie Merkmal Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin / Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert
AMPLIFY (CV185056)						
Indexereignis					Interaktion:	0,140
LE (mit oder ohne TVT)	928	144 (15,5)	902	143 (15,9)	0,98 [0,79; 1,21]	0,847 ^b
Nur TVT	1738	198 (11,4)	1773	165 (9,3)	1,22 [1,01; 1,49]	0,046 ^b
Anatomisches Ausmaß der TVT					Interaktion:	0,047
Niedriges Risiko ^c	423	39 (9,2)	440	40 (9,1)	1,02 [0,67; 1,54]	0,993 ^d
Moderates Risiko ^e	569	68 (12,0)	580	38 (6,6)	1,82 [1,24; 2,66]	0,002 ^b
Hohes Risiko ^f	746	91 (12,2)	750	87 (11,6)	1,05 [0,80; 1,39]	0,750 ^b
a: Es handelt sich beim RR und dem zugehörigen 95 %-KI um Ergebnisse, die der pU mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel Methode bestimmt hat. Dabei wurde, sofern möglich, die Stratifizierung bezüglich des Indexereignisses (nur TVT oder LE mit / ohne TVT) berücksichtigt. b: eigene Berechnung, exakter Fisher-Test c: Blutgerinnsel nur in der Vena poplitea d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5]) e: weder niedriges noch hohes Risiko f: Blutgerinnsel in der Vena iliaca oder der Vena femoralis KI: Konfidenzintervall; LE: Lungenembolie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TVT: tiefe Venenthrombose; vs.: versus						

Für den Endpunkt SUE zeigen sich durch das Merkmal Indexereignis ein Hinweis auf eine Effektmodifikation (Interaktionstest $p = 0,140$) und innerhalb der Patientengruppe mit Indexereignis nur TVT durch das Merkmal anatomisches Ausmaß der TVT ein Beleg auf eine Effektmodifikation (Interaktionstest $p = 0,047$). Weitere Hinweise auf eine Effektmodifikation zeigen sich zwar auch durch die Merkmale BMI (Interaktionstest $p = 0,167$) und anatomisches Ausmaß der LE (Interaktionstest $p = 0,196$), da aber in keiner der entsprechenden Subgruppen der Effekt statistisch signifikant ist, wird auf die Darstellung der entsprechenden Subgruppenergebnisse verzichtet.

Für die Subgruppe mit dem Indexereignis LE (mit oder ohne TVT) zeigt sich kein statistisch signifikantes Ergebnis, während für die Subgruppe mit dem Indexereignis nur TVT ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Apixaban im Vergleich mit

Enoxaparin / Warfarin vorliegt. Die Effektrichtung ist dabei sogar umgekehrt. Da nur ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt und das Ergebnis in der Subgruppe von Patienten mit Indexereignis nur TVT im Gegensatz zu dem der Gesamtpopulation statistisch signifikant ist, ergibt sich für den Endpunkt SUE ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin / Warfarin für Patienten mit einem Indexereignis nur TVT.

Für das Merkmal anatomisches Ausmaß der TVT zeigte sich zwar ein Beleg für eine Effektmodifikation (Interaktionstest $p = 0,047$), allerdings waren die Ergebnisse für nicht benachbarte (niedriges und hohes Risiko), nicht jedoch für benachbarte Risikogruppen ähnlich. Diese Effektmodifikation wird daher für die Gesamtaussage nicht weiter betrachtet.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.3.2 präsentierte Datenlage ergab einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen sowie ein Beleg für und Hinweis auf einen geringeren Schaden von Apixaban gegenüber Enoxaparin / Warfarin. Es zeigte sich aber auch ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen sowie ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Apixaban gegenüber Enoxaparin / Warfarin.

Darüber hinaus zeigten sich für die Subgruppenmerkmale BMI und Indexereignis ein Beleg für und Hinweise auf eine Effektmodifikation. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)

Endpunktkategorie Endpunkt <i>Effektmodifikator^a</i> <i>Subgruppe</i>	Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Mortalität		
Gesamtmortalität	1,6 % vs. 2,0 % RR: 0,80 [0,53; 1,19] p = 0,296	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
symptomatische nicht tödliche TVT		
<i>BMI</i> ≤ 28 kg/m ²	1,0 % vs. 0,9 % RR: 1,09 [0,50; 2,38] p = 0,844	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
> 28 kg/m ²	0,7 % vs. 1,7 % RR: 0,41 [0,19; 0,895] p = 0,029 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
symptomatische nicht tödliche LE		
<i>BMI</i> ≤ 28 kg/m ²	1,4 % vs. 0,4 % RR: 3,62 [1,35; 9,71] RR ^d : 0,28 [0,10; 0,74] p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,75, Risiko < 5 % geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
> 28 kg/m ²	0,7 % vs. 1,6 % RR: 0,46 [0,21; 1,00] p = 0,060	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	keine Daten verfügbar	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
Größere Blutungen	0,6 % vs. 1,8 % RR: 0,31 [0,17; 0,55] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko < 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt <i>Effektmodifikator^a</i> <i>Subgruppe</i>	Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Klinisch relevante nicht größere Blutungen	3,8 % vs. 8,0 % RR: 0,48 [0,38; 0,60] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
SUE (ausschließlich einzeln vom pU ausgewerteter Endpunkte)		
<i>Indexereignis</i>	<i>LE</i> <i>(mit / ohne TVT)</i>	15,5 % vs. 15,9 % RR: 0,98 [0,79; 1,21] p = 0,847
	<i>Nur TVT</i>	11,4 % vs. 9,3 % RR: 1,22 [1,01; 1,49] RR ^d : 0,82 [0,67; 0,99] p = 0,046 Wahrscheinlichkeit: <i>Anhaltspunkt</i>
Therapieabbruch wegen UE (ausschließlich einzeln vom pU ausgewerteter Endpunkte)	4,1 % vs. 4,2 % RR: 0,97 [0,74; 1,25] p = 0,796	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe, sofern für das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene relevant</p> <p>b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>d: Ereignisanteil Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu ermöglichen)</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; LE: Lungenembolie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVT: tiefe Venenthrombose; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Die Ergebnisse zeigen, dass für das Merkmal BMI bei den Endpunkten symptomatische nicht tödliche TVT und symptomatische nicht tödliche LE relevante Effektmodifikationen auftreten. Für das Merkmal Indexereignis liegt eine relevante Effektmodifikation für den Endpunkt SUE vor. In diesen Fällen ergaben sich bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen jeweils unterschiedliche Aussagen zum Zusatznutzen auf Endpunktebene. Sowohl für Patienten mit einem BMI > 28 kg/m² und ≤ 28 kg/m² als auch für das Indexereignis TVT sind daher jeweils getrennte Aussagen zum Zusatznutzen notwendig.

Für alle anderen Endpunkte, sofern Daten vorlagen, beruht die Aussage zum Zusatznutzen bzw. geringeren / größeren Schaden auf der Gesamtpopulation.

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 22 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 22: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ symptomatische nicht tödliche TVT BMI >28 kg/m²: Anhaltspunkt für Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich 	schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ symptomatische nicht tödliche LE BMI ≤ 28 kg/m²: Hinweis auf einen geringeren Nutzen – Ausmaß beträchtlich
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ größere Blutungen Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß beträchtlich 	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUE (ausschließlich einzeln vom pU ausgewerteter Endpunkte) Indexereignis nur TVT: Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß gering
nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ klinisch relevante nicht größere Blutungen Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß beträchtlich 	
BMI: Body-Mass-Index; LE: Lungenembolie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVT: tiefe Venenthrombose	

In der Gesamtschau verbleiben positive und negative Effekte, die zum Teil von den Effektmodifikatoren BMI und Indexereignis abhängig sind. Für den BMI werden 2 Effektmodifikationen berücksichtigt, weshalb die Abwägung der positiven und negativen Effekte im Folgenden getrennt für Patienten mit einem BMI ≤ 28 kg/m² und > 28 kg/m² vorgenommen wird.

Patienten mit einem BMI ≤ 28 kg/m²

Bei Patienten mit einem BMI ≤ 28 kg/m² gibt es für den Endpunkt symptomatische nicht tödliche LE einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Apixaban mit dem Ausmaß beträchtlich. Das Therapieziel von Apixaban im neuen Anwendungsgebiet ist die Behandlung von TVT und LE sowie die Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen [3,4]. Daher führt der geringere Schaden von Apixaban, der bei den Blutungsendpunkten beobachtet wird, in der Gesamtbetrachtung nicht zu einem Zusatznutzen von Apixaban.

Insgesamt ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit einem BMI ≤ 28 kg/m².

Patienten mit einem BMI > 28 kg/m²

Für Patienten mit einem BMI > 28 kg/m² zeigen sich in der Gesamtschau positive Effekte sowohl im Nutzenbereich (symptomatische nicht tödliche TVT: Anhaltspunkt für

beträchtlichen Zusatznutzen), als auch im Bereich der Nebenwirkungen (größere Blutungen: Hinweis auf einen geringeren Schaden [Ausmaß beträchtlich]; klinisch relevante nicht größere Blutungen: Beleg für einen geringeren Schaden [Ausmaß beträchtlich]). Demgegenüber steht lediglich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden (Ausmaß gering) für Patienten mit dem Indexereignis TVT aufgrund häufiger auftretender SUE. Letzterer stellt in der Gesamtschau die positiven Effekte nicht infrage. Insgesamt ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem Ausmaß beträchtlich für Patienten mit einem BMI >28 kg/m².

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

AMPLIFY CV185056

Agnelli G, Buller HR, Cohen AT, Curto M, Gallus AS, Johnson M et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369(9): 799-808.

Bristol-Myers Squibb. A safety and efficacy trial evaluating the use of apixaban in the treatment of symptomatic deep vein thrombosis and pulmonary embolism: revised protocol number 02 incorporating amendment(s) 04 and administrative letters 02, 03 and 04+ protocol amendment 01 (version 1.0 dated 21-Apr-08); site-specific-molecular profiling supplement samples for Pfizer's Exploratory Research Biobank [online]. In: Pharmnet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 08.07.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

Bristol-Myers Squibb. Efficacy and safety study of apixaban for the treatment of deep vein thrombosis or pulmonary embolism: full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 17.04.2014 [Zugriff: 04.11.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00643201>.

Pfizer. A study to evaluate safety and efficacy of apixaban in Japanese acute deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) patients: full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 26.06.2014 [Zugriff: 07.07.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780987>.

2.4 Fragestellung 2: Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Apixaban (bis zum 30.07.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Apixaban (letzte Suche am 08.07.2014)
- Suche in Studienregistern zu Apixaban (letzte Suche am 08.07.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Literaturrecherche zu Apixaban (letzte Suche am 05.09.2014)
- Suche in Studienregistern zu Apixaban (letzte Suche am 05.09.2014)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Zur Bewertung des Zusatznutzens in der Fragestellung zur Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE) legt der pU keine Daten vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Fragestellung nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU zur Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE) keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Fragestellung nicht belegt.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die Bewertung von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich ein Zusatznutzen wie in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23: Apixaban – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Indikation	Dosierung Apixaban	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Population	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen	2-mal täglich 10 mg über 7 Tage, dann 2-mal täglich 5 mg	NMH (Enoxaparin) mit parallel einzuleitendem VKA (Warfarin)	Patienten mit BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$	Zusatznutzen nicht belegt
			Patienten mit BMI $> 28 \text{ kg/m}^2$	Beleg für einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)	2-mal täglich 2,5 mg	VKA	Patienten nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit Antikoagulanzen	Zusatznutzen nicht belegt
BMI: Body-Mass-Index; LE: Lungenembolie; NMH: niedermolekulares Heparin; TVT: tiefe Venenthrombose; VKA: Vitamin-K-Antagonist a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.				

Zusammenfassend ist für die Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitender Prophylaxe bei Erwachsenen mit BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ und mindestens 6-monatiger Behandlungsdauer ein Zusatznutzen nicht belegt. Für Patienten mit BMI $> 28 \text{ kg/m}^2$ ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich. Für eine Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE) ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die gesamte Zielpopulation von Apixaban im neuen Anwendungsgebiet einen Beleg für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich ableitet.

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

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 D, Abschnitt 3.1)

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

Der pU benennt zur Initialbehandlung einer TVT bzw. LE als zweckmäßige Vergleichstherapie NMH, die für diese Indikation zugelassen sind (z. B. Enoxaparin). Dabei sollen laut pU die Wirkstoffe in den für die jeweilige Indikation zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert eingesetzt werden. Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur parallel einzuleitenden Sekundärprophylaxe rezidivierender TVT bzw. LE bei Erwachsenen seien VKA.

Mit der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 D)

2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiauswahl befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Apixaban bei der Behandlung Erwachsener mit TVT und LE sowie der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE gegenüber der Kombination einer Initial-Behandlung mit NMH und der parallel eingeleiteten Sekundär-Prophylaxe rezidivierender TVT bzw. LE mit VKA in einem Zielbereich INR von 2,0 bis 3,0 zu untersuchen. Dafür nennt er in Modul 4 D nachfolgend seine Kriterien zur Auswahl relevanter Studien.

Die Fragestellung wird für die vorliegende Nutzenbewertung ergänzt und den Einschlusskriterien des pU nur teilweise gefolgt.

Fragestellung

Aus der Fachinformation von Apixaban geht hervor, dass zwischen der Behandlung der akuten TVT und LE sowie der Prophylaxe rezidivierender TVT und LE zu differenzieren ist. Zudem soll, sofern erforderlich, die Prophylaxe rezidivierender TVT und LE nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit Apixaban selbst oder einem anderen Antikoagulant mit einer geringeren Dosis Apixaban (2-mal 2,5 mg/Tag) durchgeführt werden [4]. Diese Behandlungsphase wird in der vorliegenden Bewertung als „Langzeitprophylaxe“ bezeichnet. Der pU beschreibt, dass die Population mit dieser von ihm als „prolongierte Sekundärprophylaxe“ bezeichneten Behandlungsphase eine Subpopulation der Zulassungspopulation darstelle, welche nicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie abgedeckt sei (siehe Modul 4 D, Tabelle 4-4 sowie Abschnitt 4.4.1). Es bleibt offen, ob der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Population als nicht angemessen betrachtet

(das wäre nicht nachvollziehbar) oder ob er meint, dass die Studie (um die es im Zusammenhang mit seiner Begründung geht [AMPLIFY-Ext-Studie, CV185057] [7]) einen Placebovergleich führt und daher nicht für den Nachweis des Zusatznutzens in der Langzeitprophylaxe geeignet ist (siehe auch Abschnitt 2.6.2.3.2).

Für die vorliegende Dossierbewertung ergeben sich letztlich 2 Fragestellungen:

- Fragestellung 1: Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe
- Fragestellung 2: Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)

Einschlusskriterien

Endpunkte

Der pU schließt Studien aus, für die ausschließlich Ergebnisse zu Surrogatendpunkten verfügbar sind. Dem wird zugestimmt, sofern es sich um nicht validierte Surrogate handelt. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.6.2.4.3 zu finden.

Studientypen

Der pU begrenzt seine Nutzenbewertung auf doppelblinde RCTs und bezieht auch darauf basierende Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten in die Bewertung ein. Die Begrenzung auf doppelblinde RCTs ist nicht adäquat, da auch unverblindete RCTs für die vorliegende Fragestellung relevant sein können. Wie der pU ggf. Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten für seine Nutzenbewertung berücksichtigen möchte, bleibt unklar.

Da bei Überprüfung des Studienpools des pU keine über den Studienpool des pU hinausgehenden Studien identifiziert wurden, bleiben die oben beschriebenen Einschränkungen des pU zu Studientypen für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Studiendauer

Für die Studiendauer macht der pU keine Einschränkungen. Auf Basis der Fachinformation [3,4] ist aber ersichtlich, dass die Behandlung mit Apixaban initial für 7 Tage erfolgen muss und sich daran eine weitere Behandlung anschließt, die in der Regel 6 Monate andauern soll (Verkürzung der Therapiedauer auf 3 Monate bei Patienten mit transienten Risikofaktoren). In Abweichung zum pU wird daher für Fragestellung 1 (Initialbehandlung und parallel einzuleitende Prophylaxe) eine Mindeststudiendauer von 3 Monaten angenommen. Für die Langzeitprophylaxe (Fragestellung 2) wird eine entsprechend längere Mindeststudiendauer von 12 Monaten angenommen. Diese Abweichung vom pU hat auf die Nutzenbewertung aber keine Auswirkung, da ohnehin ausschließlich eine Studie für die Fragestellung 1 vorliegt, die eine Behandlungsdauer von 6 Monaten untersucht.

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

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -Analyse befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 D (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die in der Dossiervorlage vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Neben der Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotenzials beschreibt der pU im selben Abschnitt, welche Anforderungen er der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) folgend an eine Studie stellt, um allein auf ihrer Grundlage einen Beleg ableiten zu können. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die im Methodenpapier [6] beschriebenen Kriterien angewendet (siehe Abschnitt 2.6.2.8.1).

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die einzuschließenden RCTs gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements darzustellen (Items 2b bis 14 inklusive CONSORT-Flowchart). Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Die vom pU berücksichtigten Patientencharakteristika reichen für eine adäquate Charakterisierung der Studienpopulation aus. Die in Tabelle 8 dargestellten Patientencharakteristika weichen von denjenigen in Modul 4, Tabellen 4-7 bis 4-13 insofern ab, als in der vorliegenden Dossierbewertung nicht alle vom pU aufgeführten Patientencharakteristika nochmals dargestellt wurden. Nicht dargestellt wurden Angaben zur Volkszugehörigkeit, zum Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung, zu provozierten und nicht-provozierten VTE-Ereignissen, zu Gebrechlichkeit sowie zu Herzfrequenz und Blutdruck.

Endpunkte

Der pU beschreibt die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, weshalb sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind. Er weist darauf hin, dass Endpunkte zu „Verkürzung der Krankheitsdauer“ und „Verbesserung der Lebensqualität“ in den von ihm eingeschlossenen Studien nicht untersucht wurden. Da an dieser Stelle jedoch das methodische Vorgehen beschrieben werden soll, sind zunächst alle prinzipiell patientenrelevanten Endpunkte zu nennen. Liegen entsprechende Daten nicht vor, ist dies Teil des zu beschreibenden Ergebnisses.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.6.2.4.3 dargestellt.

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

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. In Abschnitt 4.2.5.2 von Modul 4 D beschreibt er die Methodik zu den von ihm verwendeten Effektmaßen. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Das Peto Odds Ratio (POR) bietet in bestimmten Situationen eine gute Approximation des relativen Risikos. Basierend auf den Untersuchungen von Brockhaus 2014 [8] wird das POR bei seltenen Ereignissen ($\leq 1\%$) als Schätzer für das RR betrachtet, wenn das beobachtete POR in Abhängigkeit vom jeweiligen Gruppengrößenverhältnis und einer 1,1-fachen tolerierten Abweichung zwischen den in der Publikation in Tabelle III angegebenen maximalen Effektstärken lag.

Meta-Analysen

Da nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Die im Dossier präsentierten Sensitivitätsanalysen sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 D in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird weitestgehend gefolgt. Die Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

Sämtliche Subgruppenanalysen beziehen sich auf die Auswertung auf Basis der Anteile von Patienten mit Ereignis. Sein Vorgehen beim Auftreten von mindestens einer Nullzelle in einer der Subgruppen beschreibt der pU nicht. Im Ergebnisteil von Modul 4 D wurde in diesen Fällen angegeben, dass der p-Wert zum Interaktionstest nicht bestimmbar ist. Abweichend vom pU wurde in diesen Fällen für die vorliegende Bewertung eine eigene Berechnung auf Basis des POR bzw. des RR mit einem Korrekturterm von 0,5, der zu jeder Zelhäufigkeit der entsprechenden Subgruppe addiert wurde, durchgeführt.

Der pU beschreibt, dass bei einem Beleg für unterschiedliche Effekte zwischen 3 Subgruppen paarweise Heterogenitätstest durchgeführt wurden, um so zu prüfen, ob bzw. welche Subgruppenpaare gepoolt werden können. Dabei wurden sämtliche Kombinationen zweier Subgruppenergebnisse betrachtet. Hiervon abweichend wurden in den Betrachtungen für die vorliegende Bewertung in einem solchen Fall nur benachbarte Subgruppenpaare auf die Möglichkeit einer Zusammenfassung überprüft.

Der pU stellt im Dossier Analysen zu 19 Merkmalen dar, die er insgesamt als relevant einstuft und für alle von ihm betrachteten Endpunkt durchführt. Aus diesen Subgruppen wurden für die vorliegende Dossierbewertung diejenigen ausgewählt, die für die vorliegende Bewertung als relevant eingestuft wurden (siehe hierzu Abschnitt 2.6.2.4.3). Alle in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Merkmale oder Subgruppenanalysen waren präspezifiziert. Dies gilt auch für die Angaben zum Indexereignis (LE mit oder ohne TVT; nur TVT), die der pU als post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse in Modul 4 D beschreibt.

Die vom pU betrachteten Effektmodifikatoren wurden hinreichend genau beschrieben. Jedoch fehlten Gründe für die Auswahl der untersuchten Effektmodifikatoren und Gründe für die Wahl der Trennpunkte bei quantitativen Merkmalen.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

In der vom pU erstellten Studienliste in Abschnitt 4.3.1.1, Modul 4 D fehlt die Studie CV185160 (B0661024) [9], obwohl sie im Anwendungsgebiet des Dossiers durchgeführt wurde. Der pU schließt diese Studie im Modul 4 D, Anhang 4-D mit der Begründung aus, dass die Vergleichstherapie nicht in zulassungskonformer Dosierung oder mit einer anderen Vergleichsmedikation erfolgt.

Darüber hinaus gibt es keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat die Suche insbesondere in MEDLINE und der Cochrane Library mit den Begriffen „Venous Thrombosis“ und „Pulmonary Embolism“ (Schlagwörter und Titel / Abstrakt) stark eingeschränkt. Die vom pU in die Bewertung eingeschlossene AMPLIFY-Studie wurde nur durch die EMBASE Strategie identifiziert; die von ihm ergänzend dargestellte AMPLIFY-Ext-Studie konnte durch keine Suchstrategie identifiziert werden.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die bibliografische Literaturrecherche des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist dagegen geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „related citations“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Literaturrecherche überprüft.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin bzw. Warfarin identifiziert.

2.6.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban im neuen Anwendungsgebiet enthält eine RCT zum Vergleich von Apixaban mit Enoxaparin / Warfarin (AMPLIFY [CV185056] [10]).

Für die AMPLIFY-Studie wird der Einschätzung des pU zur Relevanz gefolgt.

Die Behandlungsphase in der AMPLIFY-Studie lag bei 6 Monaten. Apixaban wurde dabei in einer Dosierung von 2-mal 5 mg täglich gegeben. Aus diesem Grund wird diese Studie zur Beantwortung der Fragestellung 1 (Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe) der vorliegenden Dossierbewertung herangezogen.

Für die Fragestellung 2 (Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE [nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE]) legt der pU keine Daten vor.

Während der pU die AMPLIFY-Studie in seine Nutzenbewertung einschließt, stellt er die sogenannte AMPLIFY-Ext-Studie (CV185057) in Modul 4 D nur ergänzend dar. In die AMPLIFY-Ext-Studie wurden Patienten mit gesicherter symptomatischer proximaler TVT oder symptomatischer LE nach abgeschlossener 6- bis 12-monatiger Standardtherapie oder abgeschlossener Behandlung aus der oben genannten AMPLIFY-Studie eingeschlossen. Die Studie besteht aus einer 12-monatigen Behandlungsphase. Die AMPLIFY-Ext-Studie zieht der pU nicht für die Bewertung des Zusatznutzens heran. Seine Begründung dafür ist, dass die untersuchte Indikation („prolongierte Sekundärprophylaxe“) eine Subpopulation der Zulassungspopulation darstelle, welche nicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie abgedeckt sei.

Wie bereits in Abschnitt 2.6.2.1 beschrieben bleibt die Begründung des pU unverständlich, dass die in der AMPLIFY-Ext-Studie untersuchte Indikation durch die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht abgedeckt sei. Die Studie untersuchte offenbar die Population, für die Apixaban gemäß Fachinformation in der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE indiziert ist. Apixaban wurde in dieser Studie entsprechend in einer Dosierung von 2-mal 2,5 mg täglich gegeben. Die Kontrollgruppen erhielten allerdings 5 mg Apixaban bzw. Placebo und nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie (Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten).

Da die AMPLIFY-Ext-Studie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant ist, werden die entsprechenden Angaben im Modul 4 D zu dieser Studie nicht weiter kommentiert.

Zusammenfassend liegt nur zur Beantwortung der Fragestellung 1 eine Studie vor (AMPLIFY). Es liegen keine Daten zur Beantwortung der Fragestellung 2 vor.

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.6.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studie befinden sich in Modul 4 D (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt in Modul 4 D Abschnitt 4.3.1.2.1 an, dass die AMPLIFY-Studie gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sei. Begründet wird dies damit, dass die Studie u. a. in Deutschland und in westlichen Industrieländern mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurde. Weiterhin wird darauf verwiesen, dass die Therapiegröße der zweckmäßigen Vergleichstherapie (bestimmt anhand des Ausmaßes der Zeit im therapeutischen Bereich [TTR] von INR 2,0 bis 3,0) in der AMPLIFY-Studie (Median ca. 60 %, Median in Deutschland ca. 70 %) übereinstimmt mit einer vom pU in Modul 3 D dargestellten aktuellen retrospektiven Datenbankstudie. Diese Studie wurde in Deutschland durchgeführt und ergab eine mediane TTR von etwa 60 % [11].

Die vom pU aufgeführten Angaben sind nachvollziehbar. Insgesamt gibt es keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.

2.6.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 D (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte im Wesentlichen vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt.

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der AMPLIFY-Studie nicht erhoben. Damit entfällt eine entsprechende Bewertung des Verzerrungspotenzials.

2.6.2.4.3 Ergebnisse

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

Berücksichtigte Endpunkte

Wie in den Abschnitten 2.6.2.1 und 2.6.2.2 erwähnt, wurden die Endpunkte und Analysen, die der pU in seinem Dossier heranzieht, hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung überprüft. Die Ergebnisse der Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils angegeben, ob ein Endpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen wird oder nicht.

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen
- Kardiovaskuläre Mortalität, VTE-bedingter Tod: nicht eingeschlossen

Für die Nutzenbewertung relevant ist die Erfassung der Gesamtmortalität und nicht die Mortalität aufgrund spezifischer Todesursachen.

Morbidität

- Kombinationsendpunkte:
 - symptomatische, rezidivierende VTE (nicht tödliche TVT oder nicht tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod: nicht eingeschlossen
 - symptomatische, rezidivierende VTE (nicht tödliche TVT oder nicht tödliche LE) oder kardiovaskuläre Mortalität: nicht eingeschlossen
 - symptomatische, rezidivierende VTE (nicht tödliche TVT oder nicht tödliche LE) oder Gesamtmortalität: eingeschlossen

Wie für die Endpunktkategorie Mortalität beschrieben, sollte der Kombinationsendpunkt umfassend die Gesamtmortalität erfassen. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass weder in Modul 1 bis 4 des Dossiers noch im Studienbericht zur AMPLIFY-Studie die für die vorliegende Bewertung als sinnvoll erachteten kombinierten Endpunkte „symptomatische nicht tödliche und tödliche TVT“ und „symptomatische nicht tödliche und tödliche LE“ berichtet werden.

- Symptomatische nicht tödliche TVT: eingeschlossen
- Symptomatische nicht tödliche LE: eingeschlossen

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU macht keine Angaben zur Patientenrelevanz des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität, da dieser Endpunkt in der eingeschlossenen AMPLIFY-Studie nicht erhoben wurde.

Prinzipiell ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE (ausschließlich einzeln vom pU ausgewerteter Endpunkte): nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt
- Gesamtrate UE (einschließlich einzeln vom pU ausgewerteter Endpunkte): nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUE (ausschließlich einzeln vom pU ausgewerteter Endpunkte): eingeschlossen
- Gesamtrate SUE: (einschließlich einzeln vom pU ausgewerteter Endpunkte): nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt
- Therapieabbruch wegen UE (ausschließlich einzeln vom pU ausgewerteter Endpunkte): eingeschlossen
- Therapieabbruch wegen UE (einschließlich einzeln vom pU ausgewerteter Endpunkte): nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen liegen Auswertungen vor, bei denen durch den pU bereits einzeln als Endpunkte berücksichtigte Ereignisse (z. B. symptomatische nicht tödliche LE oder Blutungen) eingeschlossen wurden, und solche, bei denen diese Ereignisse ausgeschlossen wurden. Als primäre Analysen werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen ohne die genannten Ereignisse verwendet, da diese gesondert beurteilt werden und das Ergebnis zu UE bzw. SUE maßgeblich durch diese (z. B. durch Blutungsereignisse) beeinflusst sein kann. Zu berücksichtigen ist dabei, dass Patienten, die aufgrund eines akuten Myokardinfarkts oder eines akuten Schlaganfalls bei den unerwünschten Ereignissen erfasst wurden, ebenfalls aus dieser UE-Auswertung ausgeschlossen werden, da der pU sie auch einzeln betrachtet. Da für diese beiden Endpunkte jedoch nur wenige adjudizierte Ereignisse beobachtet wurden (Akuter Myokardinfarkt: Apixaban 4/2676 (0,2 %) vs. Enoxaparin + Warfarin 2/2689 (0,1 %); Akuter Schlaganfall: Apixaban 12/2676 (0,5 %) vs. Enoxaparin + Warfarin 8/2689 (0,3 %)), wird ihr Ausschluss aus der verwendeten Auswertung als unkritisch bewertet (zur Begründung siehe unten). Dennoch werden die Ergebnisse zur Auswertung einschließlich aller Ereignisse, die durch den pU bereits einzeln betrachtet wurden, ergänzend im Anhang dargestellt (Anhang B).

- Kombiniertes Endpunkt: Größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen: eingeschlossen
- Größere Blutungen: eingeschlossen
- Klinisch relevante nicht größere Blutungen: eingeschlossen

- Kleinere Blutungen: nicht eingeschlossen
- Alle Blutungen: nicht eingeschlossen

Die für die vorliegende Bewertung ausgewählten Blutungsendpunkte bilden die Vermeidung von Blutungen und damit verbundenen Komplikationen bereits ausreichend ab, sodass auf die Darstellung der Endpunkte kleinere Blutungen und alle Blutungen verzichtet werden kann.

- Weitere UE von besonderem Interesse: nicht eingeschlossen

Der pU schließt Thrombozytopenie, akuter Myokardinfarkt, akuter Schlaganfall, neuropathische Ereignisse und erhöhte Leberwerte als UEs von besonderem Interesse in die Nutzenbewertung ein. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Stattdessen werden zunächst alle UEs anhand einzelner Preferred Terms (PT) oder Systemorganklassen (SOC) entsprechend dem Medical Dictionary for Regulatory Activities tabellarisch dargestellt, die in $\geq 5\%$ der Patienten eines Studienarms auftraten, sowie alle SUEs, die in $\geq 1\%$ aller Patienten eines Studienarms auftraten und häufige UE die bei mehr als 1 Patienten in einer der Behandlungsgruppen zum Therapieabbruch führten (siehe Anhang A). Aus diesen Ereignissen wurden keine weiteren spezifischen Ereignisse für die vorliegende Bewertung identifiziert, da es entweder keine auffälligen Unterschiede gab oder die Ereignisse bereits als einzeln eingeschlossene Endpunkte berücksichtigt wurden (z. B. Lungenembolien).

Mortalität/Morbidität/Nebenwirkungen

- Kombinationsendpunkt: symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder größere Blutungen: nicht eingeschlossen

Dieser Endpunkt wurde nicht berücksichtigt, da er nur VTE-bedingte Todesfälle beinhaltet.

Kommentare zu Ergebnissen

Für alle Endpunkte außer den Blutungsereignissen stellt der pU – neben der Auswertung auf Basis der Anteile von Patienten mit Ereignis – die Ergebnisse aus einer Überlebenszeitanalyse dar. Die Ergebnisse weichen jeweils nur geringfügig voneinander ab. Daher wird auf die Darstellung der Ergebnisse aus Überlebenszeitanalysen verzichtet.

Für die Endpunkte zu Blutungsereignissen legt der pU Auswertungen zu mehreren Zeitpunkten vor: Gesamtzeitraum, 9-Tagesauswertung und Post-9-Tagesauswertung. Die 9-Tagesauswertung führte der pU auf Empfehlung der EMA durch und die Post-9-Tagesauswertung zur Prüfung der Robustheit der Daten. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind ausschließlich die Auswertungen über den Gesamtzeitraum relevant.

In der AMPLIFY-Studie war eine Nachbeobachtungsperiode von 30 Tagen geplant. Da zu den in der Dossierbewertung betrachteten Nebenwirkungen keine Angaben vorlagen und mit Beendigung der Studienmedikation den Patienten nach Bedarf eine Behandlung mit anderen

Antikoagulanzen möglich war, wird auf die Darstellung der Ergebnisse in der Nachbeobachtungsperiode verzichtet.

Bei seltenen Ereignissen ($\leq 1\%$) in mindestens einem der Behandlungsarme wurde das POR als Schätzer für das RR unter den in Abschnitt 2.6.2.2 beschriebenen Bedingungen betrachtet. Da in den entsprechenden Situationen lediglich minimale Abweichungen zwischen RR und POR und den zugehörigen KI zu beobachten sind, wurde auf die Darstellung des POR verzichtet.

Als Spätfolge einer übersehenen Venenthrombose oder LE führt der pU in Modul 4 D des Dossiers das postthrombotische Syndrom auf. Der pU definiert dieses Syndrom nicht als Endpunkt. Da es sich um eine Spätfolge der TVT oder LE handelt, wären entsprechende Langzeitstudien notwendig, um Aussagen zu diesem Endpunkt zu treffen. Diese legt der pU aber im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ohnehin nicht vor.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter
 - Kategorie I (< 65 Jahre / 65 - < 75 Jahre / > 75 Jahre)
 - Kategorie II (< 75 Jahre / > 75 Jahre)
- Geschlecht (m / w)
- Indexereignis (LE [mit oder ohne TVT] / nur TVT)
- anatomisches Ausmaß der TVT (beschränkt / moderat / erheblich)
- anatomisches Ausmaß der LE (niedriges / moderates / hohes)
- BMI
 - Kategorie I ($\leq 28 \text{ kg/m}^2$ / $> 28 \text{ kg/m}^2$ bis $\leq 33 \text{ kg/m}^2$ / $> 33 \text{ kg/m}^2$)
 - Kategorie II ($\leq 25 \text{ kg/m}^2$ / > 25 bis $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ / > 30 bis $\leq 35 \text{ kg/m}^2$ / $> 35 \text{ kg/m}^2$)
- Ethnie (Weiß / Schwarz oder Afroamerikaner / Asiatisch / Andere)

In dem Dossier wurde gemäß den gesetzlichen Vorgaben eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und Geschlecht untersucht. Die Krankheitsschwere geht über die Parameter zur Beurteilung des anatomischen Ausmaßes der TVT oder LE in die Nutzenbewertung ein. Hierbei ist zu beachten, dass sich die Subgruppenanalysen dann jeweils auf das entsprechende Stratum beziehen. Die Merkmale Indexereignis BMI und Ethnie werden im vorliegenden Anwendungsgebiet ebenfalls als relevant betrachtet und entsprechende Subgruppenanalysen in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Zwar sollen gemäß Dossievorlage auch Zentrums- und Ländereffekte als mögliche Effektmodifikatoren berücksichtigt werden, es lagen aber keine Auswertungen für Zentren, sondern nur für Ländereffekte vor. Allerdings wurden solche Auswertungen in der vorliegenden Nutzenbewertung aufgrund der Vielzahl entsprechender Subgruppen (Zentren: n= 358; Länder: n = 28) als nicht informativ angesehen. Die Subgruppenauswertung zur geografischen Region (Nordamerika / Lateinamerika/ Europa, Mittlerer Osten, Afrika / Asien, pazifischer Raum) wurden für die Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse über verschiedene Kontexte hinweg herangezogen (siehe Abschnitt 2.6.2.8.1).

Die folgenden Merkmale wurden nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt: Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung (2 Kategorien), Gewicht, Volkszugehörigkeit (lateinamerikanisch / nicht lateinamerikanisch), Gebrechlichkeit, Alter > 85 Jahre, aktiver Krebs, Ausmaß der TTR von INR 2,0 bis 3,0, eine Kombination aus Alter, Gewicht und Serum-Kreatinin-Kriterien sowie venöses Thromboembolie Merkmal. Die Gründe lagen darin, dass diese Merkmale für die vorliegende Fragestellung bzw. den deutschen Versorgungskontext als nicht relevant angesehen wurden (z. B. Volkszugehörigkeit), in der Praxis nicht als operationalisierbar eingestuft wurden (z. B. Gebrechlichkeit) oder bereits über anderes, aussagekräftigeres Merkmal abgedeckt war (z. B. Gewicht).

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

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

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

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

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Apixaban (neues Anwendungsgebiet) herangezogen.

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 D (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU schließt für die Bewertung des Zusatznutzens 1 RCT ein (AMPLIFY-Studie). Der pU gibt an, dass das Verzerrungspotenzial für die Studie und alle ausgewerteten Endpunkte niedrig sei. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Die vom pU eingeschlossene AMPLIFY-Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung nur zur Beantwortung einer Teilfragestellung geeignet, nämlich für die Fragestellung Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe.

Aufgrund des großen StudENUMFANGES, der sehr hohen Studienqualität, der validen patientenrelevanten Endpunkte sowie der Evidenzstufe 1b schätzt der pU die Aussagekraft der Studie generell als sehr hoch ein. Dementsprechend geht er davon aus, dass generell ein Beleg für einen Zusatznutzen ableitbar ist.

Der Begründung des pU dafür, dass auf Basis der AMPLIFY-Studie prinzipiell ein Beleg ableitbar ist wird nur bedingt gefolgt. Aus lediglich 1 Studie kann im Ausnahmefall für einen Endpunkt ein Beleg für eine spezifische Population abgeleitet werden, wenn zusätzliche Kriterien erfüllt sind. So müssen mindestens 10 Zentren an der Studie beteiligt sein, was mit 358 beteiligten Zentren in der AMPLIFY-Studie der Fall ist. Weiterhin muss der beobachtete Effektschätzer einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert aufweisen ($p < 0,001$). Dies trifft in der AMPLIFY-Studie für die Endpunkte größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen zu. Für diese Endpunkte wurde geprüft, ob das Ergebnis über verschiedene Kontexte hinweg konsistent ist. Hierfür wurde das Merkmal geografische Region (Nordamerika / Lateinamerika/ Europa, Mittlerer Osten, Afrika / Asien, pazifischer Raum) herangezogen, bei dem davon ausgegangen wird, dass es verschiedene Kontexte abbildet. Bezogen auf die zusammengefassten Länder in der Kategorie Europa, Mittlerer Osten, Afrika machten die Patienten aus dem mittleren Osten und Afrika einen Anteil von ca. 14 % aus; unter Berücksichtigung von Russland ist es ein Anteil von ca. 24 %. Dieses Vorgehen ist ausschließlich auf Ebene der Gesamtpopulation möglich, da die Auswertungen nach geografischer Region nicht für die Subgruppen vorliegen.

Für die vorliegende Bewertung bedeuten die beschriebenen Ausführungen, dass sofern kein Hinweis auf eine Interaktion vorliegt, für den entsprechenden Endpunkt ein Beleg für einen Zusatznutzen abgeleitet wird. Liegt ein Hinweis auf eine Interaktion vor, wird von einer Inkonsistenz zwischen den Ergebnissen der geografischen Regionen ausgegangen und ein Hinweis für einen Zusatznutzen abgeleitet. Die konkreten Ausführungen dieses Vorgehens, ist zusammen mit den Ergebnissen der entsprechenden Endpunkte der Nutzenbewertung dargestellt (siehe Abschnitt 2.3.2.1).

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

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

Der pU leitet für die Behandlung der TVT und LE sowie der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen insgesamt einen Beleg für einen Zusatznutzen mit dem

Ausmaß beträchtlich ab. Ausschlaggebend hierfür ist für ihn ein beträchtlicher Zusatznutzen im Hinblick auf die Verringerung von Nebenwirkungen und dabei maßgeblich die Verringerung von Blutungsereignissen.

Wie bereits in Abschnitt 2.6.2.1 beschrieben wird abweichend vom pU für die vorliegende Nutzenbewertung zwischen 2 Fragestellungen unterschieden. Da die AMPLIFY-Studie sich ausschließlich für die Fragestellung 1 (Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe) eignet, liegen keine Daten für die Fragestellung 2 vor (Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE [nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE]). Für die Population der Fragestellung 2 legt der pU keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, sodass ein Zusatznutzen von Apixaban für diese Population nicht belegt ist.

Dass der pU mehr Endpunkte bzw. Operationalisierungen in seiner Bewertung betrachtet als dies in der vorliegenden Dossierbewertung der Fall ist, hat auf das Bewertungsergebnis keinen Einfluss, da der pU seine Aussagen maßgeblich auf Blutungsereignisse zurückzuführen, die auch in die vorliegende Bewertung eingeschlossen wurden.

Der pU leitet aus den von ihm durchgeführten Subgruppenanalysen keine Aussagen ab, da er aufgrund der Zahl durchgeführter Subgruppenanalysen Ergebnisse zu Interaktionen als Zufallsbefund interpretiert. Er geht dabei auch explizit auf den einzigen Beleg auf Interaktion ein (Endpunkt symptomatische nicht tödliche LE für das Merkmal BMI). Er beschreibt dabei, dass er eine zusätzliche Analyse durchgeführt habe, die sowohl die nicht tödlichen als auch die tödlichen LE einschließt. Hierzu nennt er für die Kategorie $BMI \leq 28 \text{ kg/m}^2$ das RR [95 %-KI] von 1,54 [0,81; 2,94]. Aus diesem nicht statistisch signifikanten Unterschied leitet er ab, dass es bei Patienten mit einem $BMI \leq 28 \text{ kg/m}^2$ unter Apixaban zu mehr nicht tödlichen, aber auch zu weniger tödlichen LE im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kam. Er beschreibt, dass es hierfür keine medizinische Rationale gebe und geht daher von einem Zufallsbefund aus.

Der Interpretation der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen durch den pU wird nicht gefolgt, zumal das Ergebnis zu nicht tödlichen LE konsistent zu dem bei nicht tödlichen TVT (siehe Abschnitt 2.3.2.1) ist.

Die detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Apixaban im neuen Anwendungsgebiet ist in Abschnitt 2.3.3 dargestellt.

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

2.6.2.9.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nichtrandomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Apixaban herangezogen.

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU legt dar, dass aus seiner Sicht alle im vorliegenden Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogenen Endpunkte patientenrelevante Endpunkte darstellen. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der VTE, die sich als TVT oder als LE manifestiert, stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Laut Fach- und Gebrauchsinformation (FuG) ist Apixaban nach einer Zulassungserweiterung auch zugelassen zur Behandlung von TVT und LE sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen mit Ausnahme von Patienten mit hämodynamisch instabiler LE [3,4]. Die Zielpopulation umfasst nach den FuG hämodynamisch stabile erwachsene Patienten,

- die akut an einer TVT bzw. LE erkrankt sind, z. B. auch Patienten mit transienten Risikofaktoren,
- oder die ein Risiko für eine rezidivierende TVT oder LE und eine vorhergehende 6-monatige Behandlung mit einem Antikoagulant abgeschlossen haben [3,4].

Der pU operationalisiert die Zielpopulation als hämodynamisch stabile Patienten im Alter ab 18 Jahren mit einer akuten symptomatischen TVT und / oder einer akuten diagnostizierten LE mit Rezidivrisiko.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf besteht laut pU an wirksameren und sichereren Therapeutika in der VTE-Langzeitbehandlung im Vergleich zu bisherigen Therapieformen. Hierbei bezieht er sich insbesondere auf das Problem der INR-gestützten Dosiskontrolle bei der Behandlung mit VKA. Hieraus resultiert ein schwer kalkulierbares Blutungsrisiko und in der Konsequenz ein häufiges Therapieversagen. Neue orale Antikoagulantien wie Apixaban hingegen zeichnen sich durch eine lineare Pharmakokinetik aus, welche die Einnahme des Medikaments in festen Dosierungen ermögliche. Außerdem zeige Apixaban einen raschen Wirkeintritt und ein günstigeres Wechselwirkungsprofil mit anderen Arzneimitteln als die VKA. Einen weiteren Vorteil sieht der pU im Einnahmeregime von Apixaban (2-mal täglich oral) im Vergleich zur täglichen Injektion bei NMH.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Zur Berechnung der GKV-Zielpopulation stützt sich der pU zum einen auf die Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche und zum anderen auf die Auswertungen einer IMS Disease-Analyzer-Studie. In die Zielpopulation fallen zum einen die Patienten mit akuter,

symptomatischer TVT oder LE und die Patienten nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit Antikoagulanzen.

Der pU verwendet für seine Berechnungen eine jährliche Inzidenzrate für VTE von 1 bis 2 Fällen pro 1000 Personen, die er aus einer Übersichtsarbeit von Diehm et al und dem Themenheft des Robert Koch-Instituts 2009 entnimmt [12,13]. Der pU wendet diese Inzidenzrate auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland von 80 219 695 aus dem Jahr 2011 an [14]. Somit ergibt sich eine Inzidenz in der deutschen Bevölkerung von 80 220 bis 160 440 pro Jahr. Hiervon zieht er die VTE Fälle bei Jugendlichen unter 18 Jahren ab. Dabei stützt er sich auf eine altersspezifische Inzidenzrate von 0,5 bis 1 Person pro 100 000 Personen unter 18 Jahren [13]. Diese Rate wendet er auf die Anzahl der Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren in Deutschland (13 134 352) an [14]. Mit einem Anteil der GKV-Versicherten von 87 % berechnet er die jährliche Inzidenz der erwachsenen GKV Versicherten mit VTE mit 69 734 bis 139 469 Patienten.

Für die Analysen aus der IMS Disease-Analyzer-Studie wurde eine Datenbasis von 3 373 219 Patientendaten aus 933 Praxen (Allgemeinmediziner und Fachärzte) in Deutschland herangezogen. Patienten ab 18 Jahren mit einer International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10-Diagnose für TVT (I80.1 bis I80.3) oder LE (I26) wurden eingeschlossen. Der Beobachtungszeitraum umfasste die Jahre 2012 bis 2013. Im Falle der TVT wurden alle Patienten mit einer Diagnose I80.1 oder I80.2 eingeschlossen. Patienten mit der Diagnose I80.0 wurden ausgeschlossen. Patienten mit einer Diagnose I80.3 wurden teilweise (z. B. Bedingung einer Kodiagnose I80.1 oder I80.2) eingeschlossen. Das Ergebnis wurde vom pU anschließend auf die Gesamtheit der GKV-Versicherten hochgerechnet. Daraus wurde eine jährliche Inzidenz (Diagnose im Jahr 2013, aber nicht im Jahr 2012) von 328 660 neuen VTE-Fällen ermittelt [11].

Der pU verwendet die auf der identifizierten Literatur basierte Abschätzung als Untergrenze und die Anzahl aus der IMS Disease-Analyzer-Studie als Obergrenze. Somit gibt der pU für die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation eine Spanne von 69 734 bis 328 660 erwachsenen Patienten mit VTE an.

Zur Jahresprävalenz der VTE gibt der pU keine literaturbelegten Daten an. Jedoch legt er eine Analyse aus der IMS Disease-Analyzer-Studie zugrunde. Darin berechnet er die Anzahl aller Patienten, für die im Jahr 2013 eine Diagnose vergeben wurde, ohne die Patienten auszuschließen, die auch eine relevante Diagnose im vorangegangenen Jahr hatten. So schätzt der pU die Prävalenz in der GKV für das Jahr für 2013 auf 451 594 bis 480 881 Patienten.

Der pU geht bei der Inzidenz von einer 2 zu 1 Aufteilung zwischen TVT und LE aus und belegt dies mit Literatur [12]. Der pU geht davon aus, dass eine LE in den meisten Fällen auf eine TVT zurückzuführen ist.

Bewertung des Vorgehens des pU

Eine genaue Abschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird erschwert durch

- die schwierig zu stellende Diagnose der VTE (oftmals stiller Verlauf oder häufig erst post mortem gestellte Diagnose einer LE), so die Sicht des pUs [15,16],
- die allgemein schlechte Datenlage zur Epidemiologie der VTE in Deutschland und
- fehlende Quellen zur Berechnung der Inzidenz hämodynamisch instabiler LE.

Die auf Basis der IMS Disease-Analyzer-Studie ermittelte jährliche Inzidenz der VTE ist mit 328 660 Neuerkrankungen wesentlich höher als die auf Basis der Literatur ermittelte Patientenpopulation mit 69 734 bis 139 469 GKV-Versicherten.

Die literaturgestützte Ein-Jahres-Inzidenz, die die untere Grenze der Spanne darstellt, kann als die Anzahl der GKV-Versicherten mit einem akuten, symptomatischen Ereignis interpretiert werden. Die Berechnungen zur literaturgestützten Inzidenz und die Angaben zu den Anteilen der TVT und LE an der VTE sind nachvollziehbar und plausibel.

Grundsätzlich besteht die Zielpopulation für Apixaban laut FuG auch aus Patienten, die nach einem akuten Ereignis (teilweise über lange Zeiträume) behandelt werden [3,4].

In dieser Betrachtung ist von einer Unterschätzung der Anzahl der Patienten in der GKV Zielpopulation auszugehen, wenn sie auf Grundlage der Inzidenz bestimmt wird. Diese Patienten werden teilweise in dem oberen Wert der Spanne aus der IMS Disease-Analyzer-Studie berücksichtigt, da die dort berücksichtigten Diagnosen den Zusatz „Zustand nach“ einschließen [11]. In der vom pU berechneten Angabe zur Prävalenz werden auch Patienten berücksichtigt, die über einen längeren Zeitraum ambulant behandelt werden, so dass diese Zahl als Annäherung zur Schätzung der Anzahl in der GKV-Zielpopulation herangezogen werden könnte. Bedenkt man, dass stationär kodierte Fälle in der Auswertung nicht inkludiert sind, kann die eigentliche Zahl höher sein.

Das Vorgehen zur Berechnung von Inzidenz und Prävalenz auf Grundlage der IMS Disease Analyzer Auswertung ist nicht in Gänze nachvollziehbar. So ist z. B. nicht beschrieben, wie die Daten für Deutschland hochgerechnet und adjustiert wurden. Weiterhin fehlt eine genaue Definition für die Selektion der Fälle (z. B. Mindestanzahl der kodierten Diagnosen, Prozeduren etc.).

Für die Patienten mit akuter, symptomatischer TVT oder LE ist die vom pU angegebene literaturbasierte Angabe von 69 734 bis 139 469 Patienten plausibel. Für die Anzahl der Patienten nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit Antikoagulanzen kann näherungsweise die Schätzung der Prävalenz aus der IMS Disease-Analyzer-Studie mit 451 594 bis 480 881 Patienten angenommen werden.

Grundsätzlich sind die Angaben des pU aus den genannten Gründen (schwierige Datenlage und nicht vollständige Nachvollziehbarkeit der Auswertungen der IMS-Daten des pU) mit Unsicherheit versehen. Wie auch der pU schreibt, ist von einer Überschätzung der Anzahl der Patienten in der Subgruppe LE auszugehen, da es keine Daten zum Anteil der hämodynamisch instabilen Patienten gibt, für die Apixaban nicht empfohlen wird.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren konstant bleibt. Da die Inzidenz und Prävalenz der TVT und LE stark altersabhängig ist, wäre, wie der pU richtig schreibt, ein gradueller Anstieg der Zahl der Erkrankten angesichts der fortschreitenden Alterung der Bevölkerung anzunehmen [12,17]. Der pU zeigt anhand der koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes nur auf, dass die erwachsene Bevölkerung in den nächsten Jahren nicht zunimmt. Er versäumt es jedoch, die prognostizierte Veränderung der Altersstruktur zu berücksichtigen [18].

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen. Im Dossier wurde der Nutzen einer Initial-Behandlung von TVT und LE bei parallel einzuleitender Prophylaxe untersucht.

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

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 D (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Der pU unterscheidet bei der Bestimmung der Behandlungsdauer und des Verbrauchs bei der Behandlung der TVT bzw. LE zwischen einer Initial-Behandlung, einer (parallel eingeleiteten) Sekundärprophylaxe sowie der Prophylaxe von rezidivierender TVT und LE. Letztere nennt er „prolongierte Sekundärprophylaxe“. Die Aufteilung der Prophylaxe in diese beiden Phasen entnimmt der pU der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Angiologie [19]. Aus den FuG gehen diese Begriffe nicht hervor [3,4]. In der Dossierbewertung werden die Begriffe Initial-Behandlung (inklusive parallel einzuleitender Sekundärprophylaxe) und Langzeitprophylaxe von rezidivierender TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE) verwendet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe

Bei Apixaban beschreibt der pU eine Behandlungsdauer für die Initial-Behandlung von 3 bis 6 Monaten. Dies ist nachvollziehbar und plausibel, da die Mindestbehandlungsdauer von 3 Monaten laut FuG für Patienten mit transienten Risikofaktoren gegeben ist und die Initial-Behandlung für Patienten mit rezidivierender LE bzw. TVT bis zu 6 Monate beträgt [3,4].

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (NMH) sind nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel. Allerdings berechnet der pU die Kosten bei den Wirkstoffen Enoxaparin-Natrium, Dalteparin-Natrium, Reviparin-Natrium und Tinzaparin-Natrium nur mit der in der FuG angegebenen Mindestbehandlungsdauer, obwohl laut FuG eine längere Behandlungsdauer nicht ausgeschlossen wird [20-24]. Wie vom pU richtig festgestellt, ist bei der Behandlung der TVT bzw. LE mit NMH parallel eine Prophylaxe mit VKA einzuleiten, die er mit 3 bis 6 Monaten ansetzt.

Langzeitprophylaxe von rezidivierender TVT und LE

Die Langzeitprophylaxe von rezidivierender TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE) setzt der pU sowohl für Apixaban als auch für VKA mit 6 Monaten an.

Diese Angaben des pU zur Dauer der Prophylaxe sind nicht in Gänze nachvollziehbar, da die Länge der Prophylaxe laut FuG patientenindividuell ist. Zudem müssen auch die Folgejahre betrachtet werden. Die Prophylaxe kann daher auch kürzer oder länger sein als vom pU angegeben. Für das erste Behandlungsjahr ist laut FuG bei Apixaban mit einer Prophylaxe von bis zu 6 Monaten zu rechnen, für VKA mit 3 bis 12 Monaten. Für die Folgejahre wird eine Dauer der Prophylaxe von maximal 365 Tagen sowohl für Apixaban als auch für die VKA angenommen [3,4,25-27].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den FuG. Mit Ausnahme von Certoparin-Natrium werden die NMH nach Körpergewicht dosiert, wie auch der pU richtig darstellt. Für seine Berechnungen stützt sich der pU dabei auf ein Patientengewicht von 75,6 kg, was dem durchschnittlichen Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren entspricht [28]. Bei den VKA rechnet der pU mit den in den FuG angegebenen Dosierungsspannen [25-27].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Apixaban und den zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen der Lauer-Taxe (Stand 01.07.2014). Der pU zieht die gesetzlichen Rabatte korrekt ab.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass keine zusätzlichen Leistungen bei der Behandlung mit Apixaban gemäß FuG notwendig sind [3,4].

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in der Größenordnung nachvollziehbar und plausibel. Der pU berechnet die Kosten in Anlehnung an die FuG. So gibt der pU korrekt an, dass bei der Behandlung mit NMH die Thrombozytenzahl (einheitlicher Bewertungsmaßstab;

EBM Ziffer 32037) jeweils vor Beginn der Therapie, am ersten Tag der Therapie, anschließend regelmäßig alle 3 bis 4 Tage sowie am Ende der Therapie kontrolliert werden muss [20-24,29-31]. Für die VKA gibt der pU korrekt an, dass vor Behandlungsbeginn und danach alle 3 bis 4 Wochen regelmäßige Kontrollen der Thromboplastinzeit aus Plasma (EBM Ziffer 32134) gemäß FuG anfallen [25-27].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe

Der pU stellt zunächst die Kosten für die 3- bis 6-monatige Behandlung von Apixaban dar und berechnet hierfür eine Spanne von 281,00 € bis 553,19 €. Für die Behandlung der VTE mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie berechnet der pU die folgenden Kostenspannen für NMH:

- Enoxaparin: 120,98 € bis 121,73 €
- Certoparin-Natrium: 266,76 € bis 378,43 €
- Dalteparin-Natrium: 111,67 € bis 112,42 €
- Nadroparin-Kalzium: 106,99 € bis 200,39 €
- Reviparin-Natrium: 105,57 € bis 204,03 €
- Tinzaparin-Natrium: 90,12 € bis 90,87 €

Der pU berechnet für die parallel einzuleitende Prophylaxe mit VKA (3 bis 6 Monate) je nach Dosierung eine Spanne von 15,60 € bis 52,65 € für Phenprocoumon und 15,83 € bis 71,52 € für Warfarin-Natrium.

Die Jahrestherapiekosten für die Behandlung der VTE mit Apixaban und den zweckmäßigen Vergleichstherapien (NMH), sowie der parallel einzuleitenden Prophylaxe mit VKA sind nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel. Eine Ausnahme bildet Certoparin-Natrium. Wenn man mit den wirtschaftlichsten Packungsgrößen rechnet, ergibt sich eine Spanne von 266,76 € bis 334,26 €, der pU gibt maximale Kosten von 378,43 € an. Der pU rechnet, wie oben angegeben, für die NMH Enoxaparin-Natrium, Dalteparin-Natrium, Reviparin-Natrium und Tinzaparin-Natrium nur mit der in der FuG angegebenen Mindestbehandlungsdauer. Daher werden diese Kosten ggf. unterschätzt.

Langzeitprophylaxe von rezidivierender TVT und LE

Für die Langzeitprophylaxe nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE berechnet der pU für Apixaban 557,21 € für ein halbes Jahr. Für die zweckmäßige Vergleichstherapien VKA berechnet der pU ebenfalls für ein halbes Jahr für Phenprocoumon zwischen 19,55 € bis 51,45 € und für Warfarin-Natrium 20,43 € bis 70,32 € je nach Dosierung [25-27].

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die Prophylaxe mit Apixaban und VKA sind nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel für das erste Behandlungsjahr. Allerdings beachtet der pU nicht, dass die Dauer der Prophylaxe nach FuG patientenindividuell unterschiedlich sein kann [3,4,25-27]. Für die Folgejahre gibt der pU keine Jahrestherapiekosten für die Prophylaxe an, obwohl diese sich vom ersten Behandlungsjahr unterscheiden können.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU schätzt für Apixaban den Versorgungsanteil mittelfristig auf 8 % bis 10 %. Er begründet dies damit, dass im Anwendungsgebiet der Behandlung von TVT und LE sowie der Rezidivprophylaxe ein Wechsel der medikamentösen Therapie von VKA auf die neuen oralen Antikoagulanzen (NOACs) zu erwarten ist.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU hat sich im Rahmen einer Literaturlauswertung und einer IMS Disease-Analyzer-Studie einer Einschätzung der Größe der GKV Zielpopulation angenähert. Die Anzahl der GKV-Patienten mit akuter symptomatischer TVT oder LE wird nachvollziehbar und plausibel aus der Literatur hergeleitet. Die Daten aus der IMS Disease-Analyzer-Studie umfassen auch die nicht akuten Fälle und entsprechen eher der Zielpopulation in Anlehnung an die FuG, die zusätzlich die Patienten einschließt, die nach einem akuten Ereignis teilweise über lange Zeiträume behandelt werden. Grundsätzlich besteht Unsicherheit in der Abschätzung der Größe der Zielpopulation aufgrund der schwierigen Datenlage in der Literatur und der nicht vollständigen Nachvollziehbarkeit der Auswertungen der IMS-Daten des pU.

Die Kosten sind nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel. Jedoch lässt der pU außer Acht, dass die Behandlungsdauer für einige NMH sowie die Dauer der Prophylaxe mit Apixaban und VKA patientenindividuell sein kann. Weiterhin unterscheidet er nicht zwischen den Kosten im ersten Behandlungsjahr und in den Folgejahren. Somit legt der pU in diesem Dossier keine Daten zu den Kosten in den Folgejahren der Behandlung vor.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.6, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

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

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

Die Angaben des pU in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit den diversen Quellen (z. B. Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan) bis auf die Information aus Anhang IIb des European Public Assessment Reports, dass das Arzneimittel der Verschreibungspflicht unterliegt, umfassend.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Apixaban ist im neuen Anwendungsgebiet angezeigt für die Behandlung von TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 24 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 24: Apixaban – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Indikation	Dosierung Apixaban	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Population	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen	2-mal täglich 10 mg über 7 Tage, dann 2-mal täglich 5 mg	NMH (Enoxaparin) mit parallel einzuleitendem VKA (Warfarin)	Patienten mit BMI ≤ 28 kg/m ²	Zusatznutzen nicht belegt
			Patienten mit BMI > 28 kg/m ²	Beleg für einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)	2-mal täglich 2,5 mg	VKA	Patienten nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit Antikoagulanzen	Zusatznutzen nicht belegt
BMI: Body-Mass-Index; LE: Lungenembolie; NMH: niedermolekulares Heparin; TVT: tiefe Venenthrombose; VKA: Vitamin-K-Antagonist a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.				

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

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

Tabelle 25: Apixaban – Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Indikation	Population	Anzahl der GKV-Patienten / Jahr in der Zielpopulation	Kommentar
Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen	Patienten mit akuter, symptomatischer TVT oder LE	69 734 – 139 469 ^a	Die Angaben zur Anzahl der GKV-Patienten mit akuter, symptomatischer TVT oder LE ergeben sich durch die literaturbasierten Berechnungen des pU zur Inzidenz der TVT und LE. Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und plausibel. Aufgrund der schwierigen Datenlage zur Epidemiologie der TVT und LE sind die Ergebnisse mit Unsicherheit versehen.
	BMI ≤ 28 kg/m ²	keine Angaben im Dossier	
	BMI > 28 kg/m ²	keine Angaben im Dossier	
Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)	Patienten nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit Antikoagulanzen	451 594 – 480 881 ^a	Die Angaben basieren auf einer IMS Disease-Analyzer-Studie, deren methodisches Vorgehen zum Teil nicht nachvollziehbar ist. Daher ist die Anzahl mit Unsicherheit behaftet, kann aber als Näherung angesehen werden.
a: Angaben des pU BMI: Body-Mass-Index; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LE: Lungenembolie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TVT: tiefe Venenthrombose			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Der pU berechnet die Kosten für Apixaban und die zweckmäßigen Vergleichstherapien jeweils für die einzelnen Stadien der Behandlung. Dabei unterscheidet er zwischen einer Initial-Behandlung, einer (parallel eingeleiteten) 3- bis 6-monatigen Sekundärprophylaxe sowie einer 6-monatigen „prolongierte Sekundärprophylaxe“ von rezidivierender TVT und LE. Aus den FuG gehen diese Begriffe jedoch nicht hervor [3,4]. Bei der Bewertung der Kosten werden die Begriffe Initial-Behandlung (inklusive parallel einzuleitender Sekundärprophylaxe) und Langzeitprophylaxe von rezidivierender TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE) verwendet.

Tabelle 26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Indikation	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^{a,b}	Kommentar
Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen	Apixaban	281,00 – 553,19	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient für die Initial-Behandlung mit Apixaban sind nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel. Die Jahrestherapiekosten für die Initial-Behandlung und parallel einzuleitende Prophylaxe mit NMH + VKA sind nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel. Eine Ausnahme bildet Certoparin-Natrium. Wenn man mit den wirtschaftlichsten Packungsgrößen rechnet ergibt sich hier eine Spanne von 266,76 € bis 334,26 €, der pU gibt maximale Kosten von 378,43 ^a an. Der pU rechnet für die NMH Enoxaparin-Natrium, Dalteparin-Natrium, Reviparin-Natrium und Tinzaparin-Natrium nur mit der in der FuG angegebenen Mindestbehandlungsdauer. Daher werden diese Kosten ggf. unterschätzt. Die Kosten für die Langzeitprophylaxe rezidivierender TVT und LE sind in der Größenordnung nachvollziehbar und plausibel. Für das erste Jahr gibt der pU die maximalen Kosten an. Ggf. können die Kosten jedoch geringer ausfallen, wenn die Prophylaxe weniger als 6 Monate betragen soll. Der pU legt keine Daten zu den Kosten in den Folgejahren der Behandlung vor. Aufgrund der Angaben im Dossier kann für die Folgejahre für Apixaban von bis zu 1047,23 € bei 12-monatiger Prophylaxe ausgegangen werden. Bei maximaler Dosierung für die 12-monatige Prophylaxe mit VKA in den Folgejahren kann von bis zu 103,78 € bei Phenprocoumon und bis zu 136,64 € bei Warfarin-Natrium ausgegangen werden. Bei kürzerer Dauer der Prophylaxe und/oder geringerer Dosierung (nur VKA) entsprechend weniger.
	Enoxaparin-Natrium + VKA	Enoxaparin-Natrium ▪ mit Phenprocoumon 136,58 – 174,38 oder ▪ mit Warfarin-Natrium 136,81 – 193,25	
	Certoparin-Natrium + VKA	Certoparin Natrium ▪ mit Phenprocoumon 282,36 – 431,08 oder ▪ mit Warfarin-Natrium 282,59 – 449,95	
	Dalteparin-Natrium + VKA	Dalteparin-Natrium ▪ mit Phenprocoumon 127,27 – 165,07 oder ▪ mit Warfarin-Natrium 127,50 – 183,94	
	Nadroparin-Kalzium + VKA	Nadroparin-Kalzium ▪ mit Phenprocoumon 122,59 – 253,04 oder ▪ mit Warfarin-Natrium 122,82– 271,91	
	Reviparin-Natrium + VKA	Reviparin-Natrium ▪ mit Phenprocoumon 123,04 – 256,68 oder ▪ mit Warfarin-Natrium 123,27– 275,55	
	Tinzaparin-Natrium + VKA	Tinzaparin-Natrium ▪ mit Phenprocoumon 105,72 – 143,52 oder ▪ mit Warfarin-Natrium 105,95– 162,39	
Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)	Apixaban	557,21	
	Phenprocoumon	19,55 – 51,45	
	Warfarin-Natrium	20,43 – 70,32	

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

a: Angaben des pU
b: Es gibt keine Hinweise aus den FuG, dass sich die Kosten für die Zielpopulation nach Subgruppen unterscheiden.
c: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3
FuG: Fach- und Gebrauchsinformation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LE: Lungenembolie;
NMH: Niedermolekulares Heparin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TVT: tiefe Venenthrombose;
VKA: Vitamin-K-Antagonist

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Die empfohlene orale Dosis von Eliquis zur Behandlung einer akuten TVT und zur Behandlung von LE beträgt initial 2x täglich 10 mg über einen Zeitraum von 7 Tagen gefolgt von 2x täglich 5 mg.

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

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

Die Gesamt-Therapiedauer sollte nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens der Behandlung gegen das Blutungsrisiko individualisiert werden.

Folgende Gegenanzeigen sind zu berücksichtigen:

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.*
- *Akute, klinisch relevante Blutung.*
- *Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind.*
- *Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden.*

- *Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen (außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfraktioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten).*

Daneben bestehen folgende besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

- *Blutungsrisiko*
- *Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen*
- *Gebrauch von Fibrinolytika zur Behandlung des akuten Ischämischen Schlaganfalls*
- *Patienten mit künstlichen Herzklappen*
- *Operationen und invasive Eingriffe*
- *Vorübergehende Unterbrechung der Therapie*
- *Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion*
- *Hämodynamisch instabile LE-Patienten oder Patienten, die eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen*
- *Patienten mit aktiver Krebserkrankung*
- *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*
- *Ältere Patienten*
- *Körpergewicht*
- *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*
- *Wechselwirkung mit Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 und P-gp*
- *Operationen nach Hüftfraktur*
- *Laborparameter*

Wechselwirkungen mit folgenden Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen müssen berücksichtigt werden:

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

- *Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer und Nichtsteroidale Antirheumatika*

Nebenwirkungen:

Mögliche Nebenwirkungen sind in der Fachinformation zu Apixaban (Eliquis®) tabellarisch aufgelistet. Der pharmazeutische Unternehmer wird die in den relevanten Anhängen II B bis D zur Entscheidung der Europäischen Kommission beschriebenen Maßnahmen zur Sicherstellung der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels umsetzen:

- *Regelmäßige Vorlage aktualisierter Unbedenklichkeitsberichte*
- *Maßnahmen aus dem Risikomanagement-Plan (RMP)*
- *Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung*

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

Ausführliche Informationen sind der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Apixaban unbedingt zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers (Stand: 22.08.2014) relevante Fachinformation ist Modul 5 beigefügt.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 25.09.2014 [Zugriff: 16.10.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-922/VerfO_2014-06-19.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb, Pfizer. Eliquis 5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 10.09.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Bristol-Myers Squibb, Pfizer. Fachinformation Eliquis 2,5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 28.10.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
7. Pfizer. A safety and efficacy trial evaluating the use of apixaban for the extended treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: study CV185057 (B0661002); full clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.
8. Brockhaus AC, Bender R, Skipka G. The Peto odds ratio viewed as a new effect measure. *Stat Med* 22.09.2014 [Epub ahead of print].
9. Pfizer. A study to evaluate safety and efficacy of apixaban in Japanese acute deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) patients: full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 26.06.2014 [Zugriff: 07.07.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780987>.
10. Pfizer. A safety and efficacy trial evaluating the use of apixaban in the treatment of symptomatic deep vein thrombosis and pulmonary embolism: study CV185056 (B0661001); full clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.
11. IMS Health. IMS Disease Analyzer: TTR-Werte bei DVT und PE-Patienten (Projektnr.: 1001639b) [unveröffentlicht]. 2014.
12. Diehm C, Noppeney T, Nüllen H. Epidemiologie der venösen Thromboembolie. *Gefäßchirurgie* 2012; 17(4): 275-279.
13. Robert Koch-Institut. Venenerkrankungen der Beine. Berlin: RKI; 2009. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Band 44). URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDo wnloadsT/venen.pdf?__blob=publicationFile.

14. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung (Zensus): Deutschland, Stichtag, Geschlecht, Altersgruppen; Stichtag: 09.05.2011 [online]. 09.05.2011 [Zugriff: 31.10.2014]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabelleErgebnis/12111-0004>.
15. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. Arch Intern Med 1999; 159(5): 445-453.
16. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. Chest 1995; 108(4): 978-981.
17. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation 2003; 107(23 Suppl 1): I9-I16.
18. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; Tabellenband [online]. 18.11.2009 [Zugriff: 31.10.2014]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/VorausberechnungDeutschland.xls?_blob=publicationFile.
19. Deutsche Gesellschaft für Angiologie. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie [online]. 06.2010 [Zugriff: 28.10.2014]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002_S2_Diagnostik_und_Therapie_der_Venenthrombose_und_der_Lungenembolie_06-2010_2_.pdf.
20. Abbott Arzneimittel. Clivarin 5726 I.E. anti-Xa/ml Injektionslösung in Fertigspritzen: Fachinformation [online]. 11.2013 [Zugriff: 10.09.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Abbott Arzneimittel. Clivarodi 17178 I.E. anti-Xa/ml Injektionslösung in Fertigspritzen: Fachinformation [online]. 08.2013 [Zugriff: 28.10.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Leo Pharma. Innohep 20.000 Anti-Xa I.E./ml Fertigspritzen Injektionslösung: Fachinformation [online]. 06.2014 [Zugriff: 10.09.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Pfizer Pharma. Fragmin 7.500/10.000/12.500/15.000/18.000 I.E: Fachinformation [online]. 04.2013 [Zugriff: 10.09.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Sanofi. Clexane 60 mg/80 mg/100 mg: Fachinformation [online]. 09.2013. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Bristol-Myers Squibb. Coumadin 5mg: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 10.09.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Marcuphen-CT 3 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 10.09.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Hexal. Falithrom: Fachinformation [online]. 08.2012 [Zugriff: 28.10.2014]. URL: http://www.hexal.de/praeparate/dokumente/fi/2012_08_51002689_fi_it.pdf.

28. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2009: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2009 [online]. 24. 01.2011 [Zugriff: 31.10.2014]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf?__blob=publicationFile.
29. GlaxoSmithKline. Fraxiparine: Fachinformation [online]. 8.2011 [Zugriff: 10.09.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. GlaxoSmithKline. Fraxodi: Fachinformation [online]. 8.2011 [Zugriff: 10.09.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Novartis Pharma. Mono-Embolex 8000 I.E. Therapie Sicherheitsspritze: Fachinformation [online]. 10.2013 [Zugriff: 10.09.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 1)

Tabelle 27: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Apixaban N = 2676	Enoxaparin / Warfarin N = 2689
AMPLIFY (CV185-056)		
Gesamt	1795 (67,1)	1923 (71,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	621 (23,2)	578 (21,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	555 (20,7)	611 (22,7)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	458 (17,1)	473 (17,6)
Erkrankungen des Nervensystems	371 (13,9)	382 (14,2)
Kopfschmerz	169 (6,3)	168 (6,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	357 (13,3)	427 (15,9)
Epistaxis	77 (2,9)	146 (5,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	323 (12,1)	376 (14,0)
Untersuchungen	244 (9,1)	396 (14,7)
Gefäßerkrankungen	236 (8,8)	313 (11,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	233 (8,7)	268 (10,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	211 (7,9)	264 (9,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	172 (6,4)	199 (7,4)
Psychiatrische Erkrankungen	148 (5,5)	138 (5,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	133 (5,0)	208 (7,7)
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 28: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Apixaban N = 2676	Enoxaparin / Warfarin N = 2689
AMPLIFY (CV185-056)		
Gesamt	417 (15,6)	410 (15,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	77 (2,9)	50 (1,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	65 (2,4)	73 (2,7)
Lungenembolie	24 (0,9)	38 (1,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	63 (2,4)	73 (2,7)
Gefäßerkrankungen	43 (1,6)	55 (2,0)
tiefe Beinvenenthrombose	20 (0,7)	33 (1,2)
Herzerkrankungen	40 (1,5)	37 (1,4)
Erkrankungen des Nervensystems	37 (1,4)	31 (1,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	35 (1,3)	33 (1,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	33 (1,2)	54 (2,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	30 (1,1)	20 (0,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	15 (0,6)	27 (1,0)
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 29: Häufige UE, die zum Therapieabbruch führten (bei > 1 Patient in einer der Behandlungsgruppen) – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Apixaban N = 2676	Enoxaparin / Warfarin N = 2689
AMPLIFY (CV185-056)		
Gesamt	162 (6,1)	199 (7,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	25 (0,9)	19 (0,7)
Gefäßerkrankungen	22 (0,8)	36 (1,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19 (0,7)	22 (0,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (0,5)	33 (1,2)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (0,5)	18 (0,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	12 (0,4)	11 (0,4)
Herzerkrankungen	11 (0,4)	11 (0,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (0,4)	8 (0,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (0,4)	9 (0,3)
Untersuchungen	10 (0,4)	12 (0,4)
Psychiatrische Erkrankungen	8 (0,3)	5 (0,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (0,3)	6 (0,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (0,2)	14 (0,5)
Sklettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (0,1)	4 (0,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (0,1)	5 (0,2)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	3 (0,1)	2 (<0,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3 (0,1)	5 (0,2)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (<0,1)	0
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (<0,1)	7 (0,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Häufige UE, die zum Therapieabbruch führten (bei > 1 Patient in einer der Behandlungsgruppen) – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Apixaban N = 2676	Enoxaparin / Warfarin N = 2689
Erkrankungen des Immunsystems	1 (<0,1)	0
Endokrine Erkrankungen	0	1 (<0,1)
Augenerkrankungen	0	2 (<0,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	2 (<0,1)
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (einschließlich einzeln vom pU ausgewerteter Endpunkte) (Fragestellung 1)

Tabelle 30: Ergebnisse: Nebenwirkungen (einschließlich einzeln vom pU ausgewerteter Endpunkte) (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin (Fragestellung 1)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Apixaban		Enoxaparin / Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin / Warfarin RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
AMPLIFY (CV185056)					
Nebenwirkungen (einschließlich einzeln vom pU ausgewerteter Endpunkte)					
UE ^a	2676	1795 (67,1)	2689	1923 (71,5)	
SUE	2676	417 (15,6)	2689	410 (15,2)	1,02 [0,90; 1,15] 0,780
Therapieabbruch wegen UE	2676	162 (6,1)	2689	199 (7,4)	0,82 [0,67; 1,00] 0,047
a: Enthält alle schwerwiegenden oder nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit Beginn der ersten Dosis bis 2 Tage (für nicht schwerwiegende UE) oder 30 Tage (für SUE) nach der letzten Dosis der verblindeten Studienmedikation.					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus					

Anhang C – Subgruppenanalysen nach geografischer Region zur Prüfung der Ergebniskonsistenz (Fragestellung 1)

Apixaban vs. Enoxaparin+Warfarin (Enox+Warf)
 Größere Blutungen nach Merkmal geografische Region
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

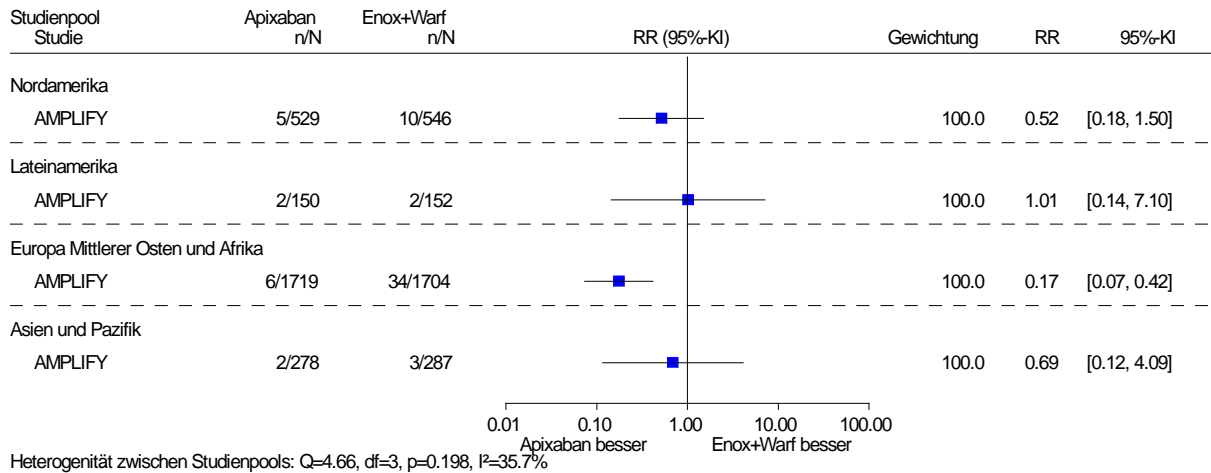


Abbildung 1: Größere Blutungen – Subgruppenanalyse nach geografischer Region

Apixaban vs. Enoxaparin+Warfarin (Enox+Warf)
 Klinisch relevante nicht größere Blutungen nach Merkmal geografische Region
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

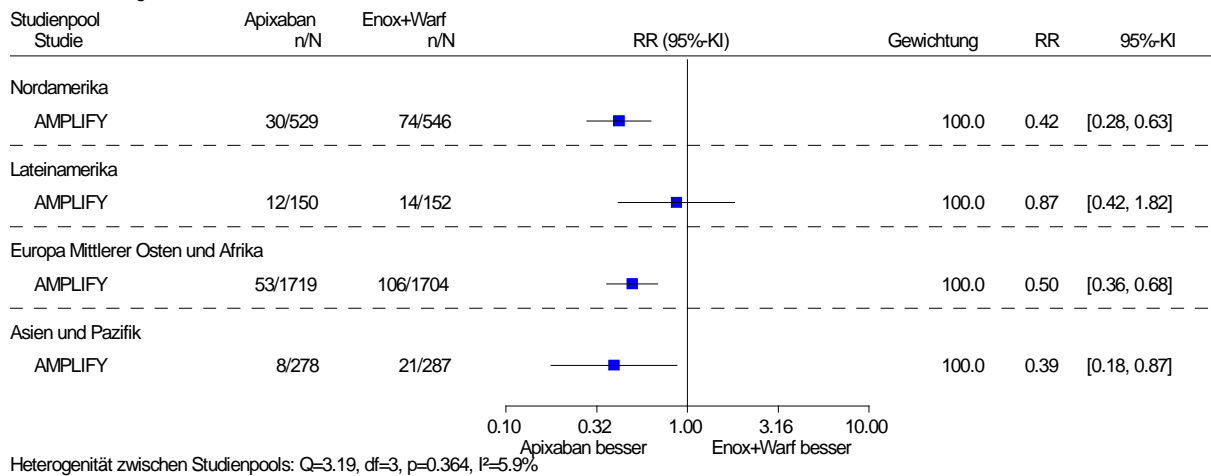


Abbildung 2: Klinisch relevante nicht größere Blutungen – Subgruppenanalyse nach geografischer Region