

IQWiG-Berichte – Nr. 121

**Apixaban –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A11-30
Version: 1.0
Stand: 12.03.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Apixaban – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

14.12.2011

Interne Auftragsnummer:

A11-30

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Reinhart Grundmann, Burghausen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Marco Jost
- Gertrud Egger
- Andreas Gerber
- Charlotte Guddat
- Tatjana Janzen
- Thomas Kaiser
- Yvonne-Beatrice Schüler
- Wiebke Sieben
- Min Zhou

Schlagwörter: Apixaban, Venöse Thromboembolie, Nutzenbewertung

Keywords: Apixaban, Venous Thromboembolism, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
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	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	10
2.3.2 Studiencharakteristika	11
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	15
2.4.1 Mortalität	24
2.4.2 Morbidität	24
2.4.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	26
2.4.4 Nebenwirkungen.....	26
2.4.4.1 Blutungsereignisse	26
2.4.4.2 Sonstige Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen.....	29
2.4.5 Subgruppenanalysen.....	32
2.4.5.1 Blutungsereignisse	33
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	36
2.5.1 Patienten mit elektiver Kniegelenkersatzoperation	37
2.5.1.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	37
2.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	39
2.5.2 Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation.....	40
2.5.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	40
2.5.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	41
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	42

2.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	43
2.7	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	44
2.7.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	44
2.7.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	44
2.7.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	44
2.7.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	46
2.7.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	51
2.7.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	51
2.7.2.3.2	Studienpool	53
2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	53
2.7.2.4.2	Ergebnisse	55
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	58
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	58
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	59
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	59
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	59
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	60
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	61
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	61
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	61
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	61
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	61
3	Kosten der Therapie	62
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	62

3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	62
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	62
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz.....	62
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	63
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	63
3.2.1	Behandlungsdauer	63
3.2.2	Verbrauch	65
3.2.3	Kosten.....	65
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	66
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	66
3.2.6	Versorgungsanteile	66
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	67
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	68
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	68
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	68
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	68
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	69
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	69
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	69
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	69
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	71
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	71
6	Literatur	74
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)		76

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Tabelle 2: Studienpool	10
Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	12
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen.....	13
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen	14
Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	14
Tabelle 7: Matrix der Endpunkte, Datenverfügbarkeit	16
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene.....	17
Tabelle 9: Ergebnisse zum Vergleich Apixaban vs. Enoxaparin, Patienten mit elektiver Knie- (ADVANCE-2) bzw. Hüftgelenksersatzoperation (ADVANCE-3)	19
Tabelle 10: Subgruppenergebnisse zum Vergleich Apixaban vs. Enoxaparin, Patienten mit elektiver Knie- (ADVANCE-2) bzw. Hüftgelenksersatzoperation (ADVANCE-3).....	35
Tabelle 11: Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation: Apixaban vs. Enoxaparin – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	38
Tabelle 12: Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation: Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	39
Tabelle 13: Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation: Apixaban vs. Enoxaparin – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	40
Tabelle 14: Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation: Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	41
Tabelle 15: Apixaban: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	42
Tabelle 16: Behandlungsablauf nach einer Hüftoperation	65
Tabelle 17: Behandlungsablauf nach einer Knieoperation	65
Tabelle 18: Zusammenfassung – Apixaban: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	69
Tabelle 19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	70
Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	71

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Meta-Analyse, Apixaban vs. Enoxaparin, Mortalität, Gesamtperiode	24
Abbildung 2: Meta-Analyse, Apixaban vs. Enoxaparin, Lungenembolien, Gesamtperiode ...	25
Abbildung 3: Meta-Analyse, Apixaban vs. Enoxaparin, tiefe Beinvenenthrombose, Gesamtperiode.....	25
Abbildung 4: Meta-Analyse, Apixaban vs. Enoxaparin, größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen, Behandlungsperiode	26
Abbildung 5: Meta-Analyse, Apixaban vs. Enoxaparin, größere Blutungen, Behandlungsperiode	27
Abbildung 6: Meta-Analyse, Apixaban vs. Enoxaparin, klinisch relevante nicht größere Blutungen, Behandlungsperiode	27
Abbildung 7: Meta-Analyse, Apixaban vs. Enoxaparin, unerwünschte Ereignisse – Blutungen, Behandlungsperiode	28
Abbildung 8: Meta-Analysen, Apixaban vs. Enoxaparin, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Blutungen, Gesamtperiode	28
Abbildung 9: Meta-Analyse, Apixaban vs. Enoxaparin, Gesamtrate UE, Behandlungsperiode	30
Abbildung 10: Meta-Analyse, Apixaban vs. Enoxaparin, UE-TVT, Behandlungsperiode	30
Abbildung 11: Meta-Analyse, Apixaban vs. Enoxaparin, Gesamtrate SUE, Behandlungsperiode	31
Abbildung 12: Meta-Analyse, Apixaban vs. Enoxaparin, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben, Behandlungsperiode	32
Abbildung 13: Subgruppenanalyse – Alter, klinisch relevante nicht größere Blutungen, Apixaban vs. Enoxaparin, Interaktionstest p: 0,150.....	34
Abbildung 14: Subgruppenanalyse – Alter (ADVANCE-3), klinisch relevante nicht größere Blutungen, Apixaban vs. Enoxaparin, Interaktionstest p: 0,008.....	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACCP	American College of Chest Physicians
ADVANCE	Apixaban Dose Orally versus Anticoagulation with Enoxaparin
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APPRAISE	Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events
AQUA	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body-Mass-Index
BMS	Bristol-Myers Squibb
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DDD	Defined Daily Dose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEK	Gmünder ErsatzKasse
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIT	Heparininduzierte Thrombozytopenie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KI _o	Obere Grenze des Konfidenzintervalls
MW	Mittelwert
NMH	Niedermolekulares Heparin
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RMP	Risk Management Plan
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TVT	Tiefe Beinvenenthrombosen
UE	Unerwünschtes Ereignis
VTE	Venöse Thromboembolien

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 14.12.2011 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Apixaban gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

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

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

Die Bewertung sollte zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt werden. 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 beinhalten. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	▪ Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▫ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▫ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitt 3.1 und 3.2	▪ Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▫ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▫ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitt 4.1 bis 4.3	▪ Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▫ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▫ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▫ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitt 5.1 bis 5.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1].

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 mit Schreiben vom 14.12.2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Apixaban gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

Fragestellung

Die Nutzenbewertung von Apixaban wurde gemäß Zulassung für die folgende Indikation durchgeführt: zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. Die Bewertung erfolgte im Vergleich zu Enoxaparin (patientenindividuell optimiert) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. In die Bewertung sind ausschließlich direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingegangen.

Ergebnisse

Insgesamt lagen 2 relevante Studien vor. In der Studie ADVANCE-2 wurden Patienten mit einer elektiven Kniegelenkersatzoperation eingeschlossen, in der Studie ADVANCE-3 Patienten mit einer elektiven Hüftgelenkersatzoperation. Beide Studien wurden doppelblind durchgeführt und beinhalteten jeweils eine Behandlungsperiode (Knie 12 ± 2 Tage; Hüfte 35 ± 3 Tage) und eine Nachbehandlungsperiode von 60 ± 5 Tagen. Für die Bewertung wurde soweit möglich das Ergebnis der Gesamtperiode herangezogen, d. h. die Kombination aus Behandlungs- und Nachbehandlungsperiode. Das Verzerrungspotenzial beider Studien wurde sowohl auf Studienebene als auch für die einzelnen Endpunkte als niedrig eingestuft. Beide Studien wurden metaanalytisch zusammengefasst. Bei vorliegender Heterogenität erfolgte die Bewertung auf Ebene der Einzelstudie, d. h. für Patienten mit elektiver Kniegelenks- oder Hüftgelenkersatzoperation getrennt. Auf Grundlage der somit vorliegenden Evidenz (2 Studien) konnten aus den Daten grundsätzlich Belege, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden, sofern nicht endpunktspezifische Aspekte die Aussagekraft abschwächten.

Mortalität

Das Ergebnis der Meta-Analyse für den Endpunkt Mortalität war nicht statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von Apixaban ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass beide Studien aufgrund der Studiendauer und der Anzahl der eingeschlossenen Patienten nicht dafür ausgelegt waren, Unterschiede zwischen den Therapien zu diesem Endpunkt nachweisen zu können.

Morbidität

Lungenembolie

Die Ergebnisse für Lungenembolien wurden aufgrund bestehender Heterogenität ($p < 0,2$) nicht metaanalytisch zusammengefasst. Auf Basis der Einzelstudienergebnisse zeigte sich in

der ADVANCE-2-Studie (Knie-OP) ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Apixaban. In der ADVANCE-3-Studie (Hüft-OP) war die Rate an Lungenembolien unter Enoxaparin zwar erhöht, das Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant. Die Resultate werden als Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Apixaban für diesen Endpunkt bei Patienten mit einer elektiven Kniegelenksersatzoperation gewertet. Für Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation ist ein Zusatznutzen von Apixaban für den Endpunkt Lungenembolien nicht belegt.

Symptomatische tiefe Beinvenenthrombosen (TVT)

Bei der Bewertung dieses Endpunkts wurden distale und proximale symptomatische TVT zusammen berücksichtigt, wobei der Anteil an Patienten mit einer proximalen symptomatischen – und damit schwereren – TVT höher war (ca. 59 %). Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Endpunkt symptomatische tiefe Beinvenenthrombosen war statistisch signifikant zugunsten von Apixaban. Ein Zusatznutzen von Apixaban für den Endpunkt symptomatische tiefe Beinvenenthrombose ist damit belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine Studiendaten vor. Ein Zusatznutzen von Apixaban ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – Blutungsereignisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der eingeschlossenen Blutungsendpunkte dargestellt. Da für die Gesamtperiode zu den Blutungsendpunkten keine Auswertung vorlag, erfolgt die Bewertung auf Basis der Behandlungsperiode. Dies erscheint insgesamt unkritisch, da die Ereignisraten in der Nachbehandlungsperiode für alle Blutungsendpunkte relativ gering im Vergleich zur Behandlungsperiode waren. Die Beurteilung des Zusatznutzens erfolgt zusammenfassend für den Komplex Blutungsereignisse.

Größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Endpunkt größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen in der Behandlungsperiode war nicht statistisch signifikant.

Größere Blutungen

Das Ergebnis der Meta-Analyse für den Endpunkt größere Blutungen in der Behandlungsperiode war nicht statistisch signifikant.

Klinisch relevante nicht größere Blutungen

Das Ergebnis der Meta-Analyse für den Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutungen war für die Behandlungsperiode nicht statistisch signifikant. Allerdings zeigte sich für diesen Endpunkt in der vom Institut berechneten Meta-Regression ein Hinweis ($p < 0,2$) auf eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Für Patienten ≥ 75 Jahre zeigten die Ergebnisse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Apixaban. Dabei lassen sich die

Subgruppenunterschiede hauptsächlich auf Patienten mit einer elektiven Hüftgelenkersatzoperation (ADVANCE-3) zurückführen. In dieser Studie war der Unterschied zwischen Apixaban und Enoxaparin in der Altersgruppe ≥ 75 Jahre am stärksten ausgeprägt. In den beiden anderen Altersgruppen (< 65 Jahre; ≥ 65 bis < 75 Jahre) zeigte sich für beide Studien sowie in der metaanalytischen Zusammenfassung der beiden Studien jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Unerwünschte Ereignisse (UE) – Blutungen

Die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Blutungen für die Behandlungsperiode wurden aufgrund bestehender Heterogenität ($p < 0,2$) nicht metaanalytisch zusammengefasst. Eine weitere Untersuchung der Heterogenität war in diesem Fall nicht notwendig, da das Ergebnis beider Einzelstudien nicht statistisch signifikant war.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Blutungen

Die Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Blutungen wurden aufgrund bestehender Heterogenität ($p < 0,2$) nicht metaanalytisch zusammengefasst. Auf Basis der Einzelstudienresultate zeigte sich in der ADVANCE-3-Studie ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Apixaban. In der ADVANCE-2-Studie war die Rate an SUE-Blutungen unter Enoxaparin zwar erhöht, das Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant.

Zusammenfassung der Ergebnisse für Blutungsereignisse

Zusammenfassend ist ein größerer oder geringerer Schaden von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin für den Komplex Blutungsereignisse nicht belegt. Dies ist wie folgt begründet:

Für Patienten mit elektiver Kniegelenkersatzoperation zeigte sich bei keinem der untersuchten Blutungsendpunkte ein statistisch signifikantes Ergebnis. Dies gilt sowohl für die Gesamtanalysen als auch für die Subgruppenanalysen.

Bei Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Apixaban für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Blutungen. Dieses Resultat wurde jedoch nicht durch weitere Ergebnisse anderer Blutungsendpunkte gestützt. Für Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation von 75 Jahren und älter zeigte sich demgegenüber ein Vorteil für klinisch relevante nicht größere Blutungen unter Apixaban. Auch dieses – vermeintlich widersprüchliche – Resultat gegenüber den Ergebnissen bei SUE-Blutungen wurde nicht durch weitere Ergebnisse anderer Blutungsendpunkte gestützt. Insgesamt waren die Ergebnisse für den Komplex Blutungsereignisse nicht aussagekräftig genug, um einen größeren oder geringeren Schaden von Apixaban für diese Patientengruppe abzuleiten.

Nebenwirkungen – sonstige Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen

Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE und Therapieabbrüche wegen UE ergab sich das Problem, dass jeweils auch Patienten mit

TVT erfasst wurden. In den beiden Studien ADVANCE-2 und ADVANCE-3 sollten jedoch alle Patienten entgegen der klinischen Praxis auch dann einer Phlebografie unterzogen werden, wenn keine TVT-Symptome vorlagen. Dadurch wurde eine Vielzahl asymptomatischer TVT diagnostiziert, wodurch auch die Ereignisrate bei den 3 Endpunkten UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE potenziell beeinflusst wurde. Weder im Dossier des pU noch in den Studienberichten lagen jedoch Ergebnisse zu UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE vor, bei denen Patienten mit TVT *nicht* berücksichtigt wurden. Allerdings enthielten die Studienberichte zu allen 3 Endpunkten Angaben dazu, bei wie vielen Patienten mindestens ein als TVT klassifiziertes Ereignis auftrat. Daraus ließ sich zumindest abschätzen, ob durch die Erfassung von TVT das jeweilige Ergebnis maßgeblich beeinflusst wurde. Auch der Nutzenendpunkt „Lungenembolien“ wurde bei den Endpunkten UE und SUE erfasst. Da die erwähnte Phlebografie jedoch nicht zu einer Diagnostik asymptomatischer Lungenembolien führt und überdies die Ereignisrate als UE oder SUE erfasster Lungenembolien in beiden Studien jeweils deutlich unterhalb 0,5 % lag, ist nicht davon auszugehen, dass hierdurch das Ergebnis zu UE / SUE maßgeblich beeinflusst wurde.

Gesamtrate UE

In der Meta-Analyse der beiden Studien zur Gesamtrate UE zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Apixaban (Behandlungsperiode). Auch die Meta-Analyse zu als TVT klassifizierten UE zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Apixaban. Der absolute Unterschied der Ereignisraten lag in den beiden Analysen in einer ähnlichen Größenordnung (ca. 2 bis 3 %). Das Ergebnis zur Gesamtrate UE wurde demnach potenziell maßgeblich durch die Erfassung von TVT beeinflusst. Insgesamt ergibt sich daher kein Beleg für einen geringeren Schaden von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin bezüglich der Gesamtrate UE.

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)

Die Meta-Analyse der beiden Studien zur Gesamtrate SUE in der Behandlungsperiode zeigte heterogene Ergebnisse ($p < 0,2$). Aufgrund der heterogenen Datenlage wurde der Einfluss der als SUE erfassten TVT auf Einzelstudienebene beurteilt. Die beiden Einzelstudien zeigten jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis, sowohl für die Gesamtrate SUE als auch für die als SUE erfassten TVT. Bei der Studie ADVANCE-2 lag die absolute Differenz der Ereignisraten mit ca. 1 % zugunsten von Apixaban in ähnlicher Größenordnung wie die der als TVT erfassten SUE. Bei der Studie ADVANCE-3 zeigte sich in der Gesamtrate SUE ein numerischer Unterschied zuungunsten von Apixaban, bei den als SUE erfassten TVT hingegen ein numerischer Unterschied zugunsten von Apixaban. Insgesamt ergibt sich aus der geschilderten Datenlage kein Beleg für einen geringeren oder größeren Schaden von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin bezüglich der Gesamtrate SUE.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben

Die Anteile von Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, unterschieden sich zwischen Apixaban und Enoxaparin bei beiden Studien nicht maßgeblich.

Das Ergebnis der Meta-Analyse war nicht statistisch signifikant und es lag keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor. Die Ereignisrate der Therapieabbrüche aufgrund einer TVT unterschied sich in beiden Studien zwischen den Behandlungsgruppen praktisch nicht, sodass nicht davon auszugehen ist, dass die Erfassung von Therapieabbrüchen aufgrund TVT das Ergebnis dieses Endpunkts maßgeblich beeinflusst hat. Insgesamt ist ein größerer oder geringerer Schaden von Apixaban für den Endpunkt Therapieabbrüche wegen UE 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 wie folgt bewertet:

Für erwachsene **Patienten mit elektiver Kniegelenkersatzoperation** ergibt die Datenlage einen Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban im Endpunkt symptomatische tiefe Beinvenenthrombosen und einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Apixaban im Endpunkt Lungenembolien. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens bzw. des geringeren Nutzens auf Endpunktniveau unter Berücksichtigung von Endpunktkategorien und Effektgrößen eingeschätzt. Es verbleiben positive und negative Ergebnisse unterschiedlichen Ausmaßes und unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit. Auf der Seite des Zusatznutzens ergibt sich ein Beleg mit dem Ausmaß gering (symptomatische TVT). Dem steht ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen mit dem Ausmaß beträchtlich gegenüber (Lungenembolien). Auf Einzelstudienebene (ADVANCE-2) steht jedoch ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis im Endpunkt symptomatische TVT einem statistisch signifikanten Ergebnis im Endpunkt Lungenembolien gegenüber. Daher lässt sich aus den vorliegenden Daten aus Sicht des Instituts insgesamt nicht ableiten, dass der Zusatznutzen auf der einen Seite den geringeren Nutzen auf der anderen Seite überwiegt. **Zusammenfassend gibt es für Patienten mit elektiver Kniegelenkersatzoperation keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin.**

Für erwachsene **Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation** ergibt die Datenlage einen Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban hinsichtlich symptomatischer tiefer Beinvenenthrombosen. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau unter Berücksichtigung von Endpunktkategorien und Effektgrößen eingeschätzt. Es verbleibt ein positives Ergebnis zugunsten von Apixaban mit dem Ausmaß gering und der Wahrscheinlichkeit Beleg (symptomatische TVT). Eine Abwägungsentscheidung ist nicht erforderlich. **Zusammenfassend gibt es für Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation einen Beleg für einen Zusatznutzen (Ausmaß gering) von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin.**

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

2.2 Fragestellung

Die Nutzenbewertung von Apixaban wurde gemäß Zulassung [3] für Patienten im folgenden Anwendungsgebiet durchgeführt: zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen. Der pU benennt Enoxaparin als zweckmäßige Vergleichstherapie. Enoxaparin ist ein niedermolekulares Heparin und entspricht damit der folgenden vom G-BA festgelegten, zweckmäßigen Vergleichstherapie: *„Diejenigen niedermolekularen Heparine, die zur peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei hohem thromboembolischen Risiko (z. B. orthopädische Chirurgie) zugelassen sind. Die Wirkstoffe sollen in den für den Schweregrad zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert werden.“* Insbesondere ist bei Patienten mit einer elektiven Hüftgelenksersatzoperation zu beachten, dass die Behandlungsdauer patientenindividuell erfolgt, z. B. in Abhängigkeit vom Mobilisierungsgrad.

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist daher die Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban vs. Enoxaparin bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen.

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

Die vorliegende Nutzenbewertung weicht insbesondere an 2 Punkten maßgeblich von der Bewertung des pU ab:

1. Die vorliegende Nutzenbewertung fasst die Studienergebnisse für das gesamte Anwendungsgebiet elektiver Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen primär im Rahmen von Meta-Analysen zusammen. Der pU betrachtete die Patientenkollektive mit elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen separat voneinander und führte keine Meta-Analysen durch.
2. Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Studienergebnisse betreffen, sofern die entsprechenden Daten vorlagen, die gesamte Studiendauer (Gesamtperiode). Die eingeschlossenen Studien setzten sich jeweils aus einer Behandlungsperiode und einer Nachbehandlungsperiode zusammen. In beiden Perioden wurden Endpunktdaten erhoben. Vom pU wurde nur die Behandlungsperiode berücksichtigt.

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- Bis zum 01.10.2011 abgeschlossene Studien des pU zu Apixaban (Studienliste des pU)

- Ergebnisse einer Recherche in Studienregistern zu Apixaban (letzte Suche 21.10.2011, Recherchen des pU)
- Eine eigene Recherche seitens des Instituts zu Apixaban in Studienregistern zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (Suchdatum: 03.01.2012). Zudem fand eine Überprüfung der Informationsbeschaffung des pU unter Anwendung der vom Institut festgelegten Einschlusskriterien, welche hinsichtlich der Population und Mindestprophylaxedauer maßgeblich von denen des pU abwichen, statt. Das Ergebnis der Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier des pU dargestellten Studienpool.

Der daraus resultierende Studienpool entsprach dem des pU.

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

2.3.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 2: Studienpool

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^a (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)
Patienten mit elektiven Kniegelenksersatzoperationen ADVANCE-2 (CV185047)	ja	ja	nein
Patienten mit elektiven Hüftgelenksersatzoperationen ADVANCE-3 (CV185035)	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

Für die Bewertung von Apixaban im direkten Vergleich mit Enoxaparin bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen wurden 2 randomisierte, kontrollierte Studien (ADVANCE-2 und ADVANCE-3) vorgelegt.

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

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

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 3 und Tabelle 4 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 3 zeigt eine Charakterisierung der Studien, Tabelle 4 zeigt die Charakterisierung der in den Studien verwendeten Interventionen.

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ADVANCE-2 (Knie-OP)	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene mit elektiven Kniegelenks- ersatzoperationen	Apixaban (n = 1528) Enoxaparin (n = 1529)	Behandlungsperiode: 12 ± 2 Tage Nachbehandlungs- periode: 60 ± 5 Tage	Afrika, Asien, Europa (einschließlich Deutschland), Lateinamerika. Zeitraum 06/2007– 01/2009	Primär: Kombination aus alle VTE + Gesamtmortalität Sekundär: Gesamtmortalität, Lungenembolie, symptomatische TVT (symptomatische distale und proximale TVT), Kombination größerer oder klinisch relevanter nicht größerer Blutungen, größere Blutungen, klinisch relevante nicht größere Blutungen, sonstige unerwünschte Ereignisse.
ADVANCE-3 (Hüft-OP)	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene mit elektiven Hüftgelenks- ersatzoperationen	Apixaban (n = 2708) Enoxaparin (n = 2699)	Behandlungsperiode: 35 ± 3 Tage Nachbehandlungs- periode: 60 ± 5 Tage	Asien, Europa (einschließlich Deutschland), Lateinamerika, Nordamerika. Zeitraum 03/2007– 09/2009	Primär: Kombination aus alle VTE + Gesamtmortalität Sekundär: Gesamtmortalität, Lungenembolie, symptomatische TVT (symptomatische distale und proximale TVT), Kombination größerer oder klinisch relevanter nicht größerer Blutungen, größere Blutungen, klinisch relevante nicht größere Blutungen, sonstige unerwünschte Ereignisse.

a: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
TVT: tiefe Beinvenenthrombose; VTE: venöse Thromboembolie.

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen

Studie	Apixaban	Enoxaparin
ADVANCE-2 (Knie-OP)	12 ± 3h präoperativ: Placebo-Injektion postoperativ nach Wundverschluss: Apixaban 2 x täglich 2,5 mg oral Placebo 1 x täglich subkutan	12 ± 3h präoperativ: Enoxaparin-Injektion postoperativ nach Wundverschluss: Placebo 2 x täglich oral + Enoxaparin 40 mg 1 x täglich subkutan
ADVANCE-3 (Hüft-OP)	12 ± 3h präoperativ: Placebo-Injektion postoperativ nach Wundverschluss: Apixaban 2 x täglich 2,5 mg oral + Placebo 1 x täglich subkutan	12 ± 3h präoperativ: Enoxaparin-Injektion postoperativ nach Wundverschluss: Placebo 2 x täglich oral + Enoxaparin 40 mg 1 x täglich subkutan

Bei den beiden eingeschlossenen Studien handelt es sich um Zulassungsstudien des pU bei Patienten mit elektiven Kniegelenksersatzoperationen (ADVANCE-2) bzw. elektiven Hüftgelenksersatzoperationen (ADVANCE-3). Beide Studien waren randomisiert, aktiv kontrolliert und doppelblind. In die Studie ADVANCE-2 wurden insgesamt 3057 Patienten und in die Studie ADVANCE-3 insgesamt 5407 Patienten randomisiert. Die Gesamtstudiendauer der Studie ADVANCE-2 betrug 72 ± 7 Tage und umfasste eine Behandlungsperiode von 12 ± 2 Tagen und eine Nachbehandlungsperiode von 60 ± 5 Tagen. In der Studie ADVANCE-3 wurde die Behandlung über 35 ± 3 Tage durchgeführt, die Nachbehandlungsperiode betrug ebenfalls 60 ± 5 Tage, die Gesamtstudiendauer betrug entsprechend 95 ± 8 Tage. Die Behandlung wurde jeweils 12 ± 3 Stunden vor dem chirurgischen Eingriff mit einer Placebo-Injektion bzw. 40 mg Enoxaparin-Injektion begonnen. Nach Wundverschluss, in der Regel am Morgen nach der Operation, erhielten die Patienten die Studienmedikation wie folgt: Apixaban 2-mal täglich 2,5 mg oral oder Enoxaparin 1-mal täglich 40 mg subkutan mit jeweils Placebogabe der anderen Medikation. In beiden Studien wurde am Ende der Behandlungsperiode eine Phlebografie durchgeführt. Trat in den Studien eine symptomatische TVT oder Lungenembolie auf, wurde die Behandlung mit der Studienmedikation nach diagnostischer Absicherung abgebrochen. Die Behandlung konnte dann nach Entscheidung des Arztes und Therapiestandard mit anderen Antithrombotika fortgesetzt werden. Dies galt entsprechend, wenn eine asymptomatische TVT durch die Phlebografie am Ende der Behandlungsperiode diagnostiziert wurde, wobei generell am Ende der Behandlungsperiode durch die behandelnden Ärzte auf eine andere Behandlung umgestellt werden konnte. Unabhängig vom frühzeitigen Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation verblieben die Patienten in der Studie und wurden nachbeobachtet.

Hinsichtlich der Behandlungsdauer von Enoxaparin ist anzumerken, dass diese in der ADVANCE-3-Studie ggf. nicht patientenindividuell optimiert (für manche Patienten zu lang) war. Die patientenindividuelle Optimierung ist eine Anforderung gemäß Fachinformation zu Enoxaparin und damit auch Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Institut folgt aber der prinzipiellen Einschätzung des pU, wonach die ADVANCE-3-Studie für die Bewertung herangezogen werden kann. Der Sachverhalt muss jedoch ggf. bei der

Interpretation der Ergebnisse – insbesondere bei vorliegender Heterogenität zwischen den Studien ADVANCE-2 und -3 – berücksichtigt werden.

Tabelle 5 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien. In beiden Studien ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen keine maßgeblichen Abweichungen bezüglich Alter, Geschlecht und BMI. Die Patienten mit einer Kniegelenksersatzoperation waren im Mittel 5 Jahre älter als die Patienten mit einer Hüftgelenksersatzoperation. Während bei der Kniegelenksoperation zwischen 71 und 74 % weibliche Patienten eingeschlossen wurden, waren es bei der Hüftgelenksoperation 53 bis 54 %. Der BMI lag im Mittel bei 28 bis 30 kg / m².

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Gruppe	N	Alter in Jahren MW (SD)	Geschlecht w / m (%)	BMI MW (SD)	Art der Operation
ADVANCE-2 (Knie-OP)					
Apixaban	1528	66 (10)	71 / 29	29 (5)	Patienten mit elektiven Kniegelenksersatzoperationen einschließlich Revisionen, ein- oder zweiseitig
Enoxaparin	1529	66 (10)	74 / 26	30 (5)	
ADVANCE-3 (Hüft-OP)					
Apixaban	2708	61 (12)	53 / 47	28 (5)	Patienten mit elektiven Hüftgelenksersatzoperationen einschließlich Revisionen, keine Notfalloperationen wie z. B. Hüftfrakturen
Enoxaparin	2699	61 (12)	54 / 46	28 (5)	

BMI: Body-Mass-Index; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl der randomisierten Patienten; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Tabelle 6 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ADVANCE-2 (Knie-OP)	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
ADVANCE-3 (Hüft-OP)	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1 und 4.3.1.2.2 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Relevante Endpunkte

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitte 2.7.2.2 und 2.7.2.4.2):

- Mortalität
- Lungenembolie
- Symptomatische TVT (symptomatische distale und proximale TVT)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Blutungsendpunkte:
 - Kombination: größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen
 - Größere Blutungen
 - Klinisch relevante nicht größere Blutungen
 - Als unerwünschtes Ereignis (UE) erfasste Blutungen
 - Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) erfasste Blutungen
- Sonstige unerwünschte Ereignisse:
 - Gesamtrate UE
 - Gesamtrate SUE
 - Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch geführt haben

Mit der Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht das Institut von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzog. Zudem wurden seitens des Instituts zusätzlich folgende Endpunkte eingeschlossen: symptomatische TVT, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Kombination: größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen und die Einzelkomponente klinisch relevante nicht größere Blutungen, UE-Blutungen, SUE-Blutungen. Die Gesamtraten UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE wurden unter Berücksichtigung der jeweils enthaltenen TVT interpretiert.

Datenverfügbarkeit und Verzerrungspotenzial

Tabelle 7 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen. Tabelle 8 liefert das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 7: Matrix der Endpunkte, Datenverfügbarkeit

Studie	Gesamtmortalität	Lungenembolie	Symptomatische TVT (proximal und distal)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Größere Blutungen oder klinisch rel. nicht größere Blutungen	Größere Blutungen	Klinisch rel. nicht größere Blutungen	UE-Blutungen	SUE-Blutungen	UE ^a	SUE ^a	Therapieabbruch wegen UE ^a
Behandlungsperiode												
ADVANCE-2 (Knie-OP)	ja	ja	ja	- ^b	ja	ja	ja	ja	nein	(ja)	(ja)	(ja)
ADVANCE-3 (Hüft-OP)	ja	ja	ja	- ^b	ja	ja	ja	ja	nein	(ja)	(ja)	(ja)
Nachbehandlungsperiode												
ADVANCE-2 (Knie-OP)	ja	ja	ja	- ^b	ja	ja	ja	ja	nein	(ja)	(ja)	n. a.
ADVANCE-3 (Hüft-OP)	ja	ja	ja	- ^b	ja	ja	ja	ja	nein	(ja)	(ja)	n. a.
Gesamtperiode (Behandlungs- und Nachbehandlungsperiode)												
ADVANCE-2 (Knie-OP)	ja	ja	ja	- ^b	nein	nein	nein	nein	ja ^c	nein	nein	n. a.
ADVANCE-3 (Hüft-OP)	ja	ja	ja	- ^b	nein	nein	nein	nein	ja ^c	nein	nein	n. a.
<p>a: Daten zu UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE nur eingeschränkt verwendbar, da jeweils auch TVT erfasst wurden (siehe Abschnitt 2.4.4.2).</p> <p>b: Zielgröße wurde nicht erhoben.</p> <p>c: Eigene Berechnung, die SUE – Blutungen für die Gesamtstudiendauer wurden aus den „Listing of Bleeding-Related Adverse Events – Enrolled Subjects“ der jeweiligen Studienberichte entnommen.</p> <p>n. a: nicht anwendbar, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, TVT: tiefe Beinvenenthrombose, UE: unerwünschte Ereignisse</p>												

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Studie	Studien- ebene	Endpunkt												
		Gesamtmortalität	Lungenembolie	Symptomatische TVT (proximal und distal)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Größere Blutungen oder klinisch rel. nicht größere Blutungen	Größere Blutungen	Klinisch rel. nicht größere Blutungen	UE-Blutungen	SUE-Blutungen	UE ^a	SUE ^a	Abbruch wegen UE ^a	
ADVANCE-2 (Knie-OP)	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	- ^b	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	(niedrig)	(niedrig)	(niedrig)
ADVANCE-3 (Hüft-OP)	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	- ^b	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	(niedrig)	(niedrig)	(niedrig)

a: Daten zu UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE nur eingeschränkt verwendbar, da jeweils auch TVT erfasst wurden (siehe Abschnitt 2.4.4.2).
 b: Zielgröße wurde nicht erhoben.
 SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TVT: tiefe Beinvenenthrombose, UE: unerwünschtes Ereignis

Bis auf die nicht erhobenen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann von einer guten Endpunktverfügbarkeit ausgegangen werden (siehe Tabelle 7). Allerdings wäre es aus Sicht des Instituts wünschenswert gewesen, wenn auch für die Schadensendpunkte eine Auswertung über die Ereignishäufigkeit während der Gesamtstudiendauer (Gesamtperiode) vorgelegen hätte. Für SUE-Blutungen wurden die Angaben für die Gesamtperiode aus den Einzelaufstellungen der unerwünschten Ereignisse für Blutungen ausgezählt.

Das Verzerrungspotenzial wurde für alle Endpunkte als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse zu den Gesamtraten UE, SUE und Therapieabbrüchen waren jedoch nur eingeschränkt verwendbar, da jeweils auch TVT erfasst wurden (siehe Abschnitt 2.4.4.2).

Die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial stimmt mit der Bewertung des pU überein, sofern die Endpunkte auch vom pU herangezogen wurden. Die Bewertung gilt für alle Studienperioden, wobei berücksichtigt wurde, dass die Abbruchrate nach der Behandlungsperiode relativ gering war und die Verblindung auch über die Nachbehandlungsperiode aufrechterhalten wurde. Der pU hatte nur das Verzerrungspotenzial für die Behandlungsperiode bewertet.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.5.2 sowie 4.3.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.2 sowie 2.7.2.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

Ergebnisse

In Tabelle 9 sind die Ergebnisse zum Vergleich von Apixaban und Enoxaparin bei Patienten mit elektiver Knie- bzw. Hüftgelenkersatzoperation zusammenfassend dargestellt. Die Daten aus Modul 4 des Dossiers wurden um zusätzliche Endpunkte, Daten aus der Nachbehandlungsperiode und Gesamtperiode und eine metaanalytische Auswertung der beiden eingeschlossenen Studien ergänzt. Für den Endpunkt symptomatische TVT wurden ergänzend die Ereigniszahlen getrennt nach Lokalisation (proximal oder distal) dargestellt. Weiterhin wurden für die Interpretation der Gesamtraten UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE die jeweils als TVT klassifizierten Ereignisse dieser 3 Endpunkte dargestellt.

Effekte (Effektschätzer, Konfidenzintervall, p-Wert) wurden immer dann berechnet und dargestellt, wenn sie für die Interpretation der Ergebnisse notwendig waren.

Bei sehr geringen Ereignisraten (bei Ereigniszahlen von ≤ 1 % in mindestens einer Zelle) pro Endpunkt (z. B. Mortalität) wurde das Peto-OR statt des relativen Risikos als Effektmaß berechnet und zur Bewertung verwendet.

Tabelle 9: Ergebnisse zum Vergleich Apixaban vs. Enoxaparin, Patienten mit elektiver Knie- (ADVANCE-2) bzw. Hüftgelenkersatzoperation (ADVANCE-3)

Endpunkt Periode Studie	Apixaban		Enoxaparin		Apixaban vs. Enoxaparin	
	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	RR / Peto-OR ^a [95 %-KI]	p- Wert ^a
Mortalität						
<i>Behandlungsperiode</i>						
ADVANCE-2	1528 ^b	2 (0,13) ^c	1529 ^b	0 (0)	-	-
ADVANCE-3	2708 ^b	3 (0,11) ^c	2699 ^b	1 (0,04) ^c	-	-
<i>Nachbehandlungsperiode</i>						
ADVANCE-2	1458	1 (0,07)	1469	1 (0,07)	-	-
ADVANCE-3	2598	2 (0,08)	2577	1 (0,04)	-	-
<i>Gesamtperiode</i>						
ADVANCE-2	1528 ^b	3 (0,20)	1529 ^b	1 (0,07)	2,72 [0,38; 19,35] ^c	0,375 ^d
ADVANCE-3	2708 ^b	5 (0,18)	2699 ^b	2 (0,07)	2,35 [0,53; 10,35] ^c	0,453 ^d
Meta-Analyse ^e					2,48 [0,76; 8,09]	0,132
Morbidität						
Lungenembolie						
<i>Behandlungsperiode</i>						
ADVANCE-2	1528 ^b	4 (0,26)	1529 ^b	0 (0)	-	-
ADVANCE-3	2708 ^b	3 (0,11)	2699 ^b	5 (0,19)	-	-
<i>Nachbehandlungsperiode</i>						
ADVANCE-2	1458	3 (0,21)	1469	1 (0,07)	-	-
ADVANCE-3	2598	0 (0)	2577	4 (0,16)	-	-
<i>Gesamtperiode</i>						
ADVANCE-2	1528 ^b	7 (0,46)	1529 ^b	1 (0,07)	4,50 [1,12; 18,02] ^c	0,039 ^d
ADVANCE-3	2708 ^b	3 (0,11)	2699 ^b	9 (0,33)	0,37 [0,12; 1,14] ^c	0,091 ^d
Meta-Analyse ^e					Heterogenität: Q = 7,54, df = 1, p = 0,006, I ² = 86,7 %	
Symptomatische TVT						
<i>Behandlungsperiode</i>						
ADVANCE-2	1528 ^b	3 (0,20)	1529 ^b	7 (0,46)	-	-
ADVANCE-3	2708 ^b	1 (0,04)	2699 ^b	5 (0,19)	-	-
<i>Nachbehandlungsperiode</i>						
ADVANCE-2	1458	2 (0,14)	1469	1 (0,07)	-	-
ADVANCE-3	2598	0 (0)	2577	3 (0,12)	-	-
<i>Gesamtperiode</i>						
ADVANCE-2	1528 ^b	5 (0,33)	1529 ^b	8 (0,52)	0,63 [0,21; 1,87] ^c	0,580 ^d
ADVANCE-3	2708 ^b	1 (0,04)	2699 ^b	8 (0,30)	0,21 [0,06; 0,78] ^c	0,021 ^d
Meta-Analyse ^e					0,40 [0,17; 0,93]	0,033

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Ergebnisse zum Vergleich Apixaban vs. Enoxaparin, Patienten mit elektiver Knie- (ADVANCE-2) bzw. Hüftgelenkersatzoperation (ADVANCE-3) (Fortsetzung)

Endpunkt Periode Studie	Apixaban		Enoxaparin		Apixaban vs. Enoxaparin	
	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	RR / Peto-OR ^a [95 %-KI]	p- Wert ^a
<u>Davon symptomatische proximale TVT</u>						
<i>Behandlungsperiode</i>						
ADVANCE-2	1528 ^b	1 (0,07)	1529 ^b	1 (0,07)	-	-
ADVANCE-3	2708 ^b	1 (0,04)	2699 ^b	4 (0,15)	-	-
<i>Nachbehandlungsperiode</i>						
ADVANCE-2	1458	2 (0,14)	1469	1 (0,07)	-	-
ADVANCE-3	2598	0 (0)	2577	3 (0,12)	-	-
<i>Gesamtperiode</i>						
ADVANCE-2	1528 ^b	3 (0,20)	1529 ^b	2 (0,13)	-	-
ADVANCE-3	2708 ^b	1 (0,04)	2699 ^b	7 (0,26)	-	-
<u>Davon symptomatische distale TVT</u>						
<i>Behandlungsperiode</i>						
ADVANCE-2	1528 ^b	3 (0,20)	1529 ^b	7 (0,46)	-	-
ADVANCE-3	2708 ^b	1 (0,04)	2699 ^b	1 (0,04)	-	-
<i>Nachbehandlungsperiode</i>						
ADVANCE-2	1458	0 (0)	1469	0 (0)	-	-
ADVANCE-3	2598	0 (0)	2577	0 (0)	-	-
<i>Gesamtperiode</i>						
ADVANCE-2	1528 ^b	3 (0,20)	1529 ^b	7 (0,46)	-	-
ADVANCE-3	2708 ^b	1 (0,04)	2699 ^b	1 (0,04)	-	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
ADVANCE-2	Endpunkt wurde nicht erhoben					
ADVANCE-3	Endpunkt wurde nicht erhoben					
Nebenwirkungen						
Größere Blutungen^f oder klinisch relevante nicht größere Blutungen^g						
<i>Behandlungsperiode</i>						
ADVANCE-2	1501	53 (3,53)	1508	72 (4,77)	0,74 [0,52; 1,05] ^c	0,100 ^d
ADVANCE-3	2673	129 (4,83)	2659	134 (5,04)	0,96 [0,76; 1,21] ^c	0,752 ^d
Meta-Analyse ^h					0,87 [0,68; 1,11]	0,264
<i>Nachbehandlungsperiode</i>						
ADVANCE-2	1457	4 (0,27)	1469	8 (0,54)	-	-
ADVANCE-3	2599	2 (0,08)	2576	9 (0,35)	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Ergebnisse zum Vergleich Apixaban vs. Enoxaparin, Patienten mit elektiver Knie- (ADVANCE-2) bzw. Hüftgelenkersatzoperation (ADVANCE-3) (Fortsetzung)

Endpunkt Periode Studie	Apixaban		Enoxaparin		Apixaban vs. Enoxaparin	
	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	RR / Peto-OR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^a
Größere Blutungen^f						
<i>Behandlungsperiode</i>						
ADVANCE-2	1501	9 (0,60)	1508	14 (0,93)	0,65 [0,29; 1,47] ^c	0,403 ^d
ADVANCE-3	2673	22 (0,82)	2659	18 (0,68)	1,22 [0,65; 2,27] ^c	0,635 ^d
Meta-Analyse ^e					0,97 [0,59; 1,59]	0,894
<i>Nachbehandlungsperiode</i>						
ADVANCE-2	1457	0 (0)	1469	4 (0,27)	-	-
ADVANCE-3	2599	0 (0)	2576	2 (0,08)	-	-
Klinisch relevante nicht größere Blutungen^g						
<i>Behandlungsperiode</i>						
ADVANCE-2	1501	44 (2,93)	1508	58 (3,85)	0,76 [0,52; 1,12] ^c	0,190 ^d
ADVANCE-3	2673	109 (4,08)	2659	120 (4,51)	0,90 [0,70; 1,16] ^c	0,458 ^d
Meta-Analyse ^h					0,86 [0,69; 1,06]	0,157
<i>Nachbehandlungsperiode</i>						
ADVANCE-2	1457	4 (0,27)	1469	4 (0,27)	-	-
ADVANCE-3	2599	2 (0,08)	2576	7 (0,27)	-	-
UE-Blutungen						
<i>Behandlungsperiode</i>						
ADVANCE-2	1501	90 (6,00) ^c	1508	112 (7,43) ^c	0,81 [0,62; 1,06] ^c	0,126 ^d
ADVANCE-3	2673	268 (10,03) ^c	2659	268 (10,08) ^c	0,99 [0,85; 1,17] ^c	0,964 ^d
Meta-Analyse ^h					Heterogenität: Q = 1,72, df = 1, p = 0,190, I ² = 41,7 %	
<i>Nachbehandlungsperiode</i>						
ADVANCE-2	1457	9 (0,62) ^c	1469	11 (0,75) ^c	-	-
ADVANCE-3	2599	15 (0,58) ^c	2576	21 (0,82) ^c	-	-
SUE-Blutungen						
<i>Gesamtperiode</i>						
ADVANCE-2	1501 ⁱ	8 ⁱ (0,53) ^c	1508 ⁱ	14 ⁱ (0,93) ^c	0,58 [0,25; 1,34] ^c	0,285 ^d
ADVANCE-3	2673 ⁱ	25 ⁱ (0,94) ^c	2659 ⁱ	9 ⁱ (0,34) ^c	2,56 [1,31; 5,03] ^c	0,009 ^d
Meta-Analyse ^e					Heterogenität: Q = 7,33, df = 1, p = 0,007, I ² = 86,4	

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Ergebnisse zum Vergleich Apixaban vs. Enoxaparin, Patienten mit elektiver Knie- (ADVANCE-2) bzw. Hüftgelenkersatzoperation (ADVANCE-3) (Fortsetzung)

Endpunkt Periode Studie	Apixaban		Enoxaparin		Apixaban vs. Enoxaparin	
	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	RR / Peto-OR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^a
Gesamtrate UE						
<i>Behandlungsperiode</i>						
ADVANCE-2	1501	786 (52,37)	1508	836 (55,44)	0,94 [0,88; 1,01]	0,093 ^d
ADVANCE-3	2673	1752 (65,54)	2659	1811 (68,11)	0,96 [0,93; 1,00]	0,048 ^d
Meta-Analyse ^h					0,96 [0,93; 0,99]	0,010
<i>Nachbehandlungsperiode</i>						
ADVANCE-2	1457	167 (11,46) ^c	1469	168 (11,44) ^c	-	-
ADVANCE-3	2599	318 (12,24) ^c	2576	324 (12,58) ^c	-	-
<u>Davon TVT</u>						
<i>Behandlungsperiode</i>						
ADVANCE-2	1501	99 (6,60) ^c	1508	148 (9,81) ^c	0,67 [0,53; 0,86] ^c	0,001 ^d
ADVANCE-3	2673	45 (1,68) ^c	2659	69 (2,59) ^c	0,65 [0,45; 0,94] ^c	0,023 ^d
Meta-Analyse ^h					0,66 [0,54; 0,82]	< 0,001
<i>Nachbehandlungsperiode</i>						
ADVANCE-2	1457	7 (0,48) ^c	1469	10 (0,68) ^c	-	-
ADVANCE-3	2599	2 (0,08) ^c	2576	12 (0,47) ^c	-	-
Gesamtrate SUE						
<i>Behandlungsperiode</i>						
ADVANCE-2	1501	72 (4,79)	1508	88 (5,84)	0,82 [0,61; 1,11]	0,223 ^d
ADVANCE-3	2673	184 (6,88)	2659	172 (6,47)	1,06 [0,87; 1,30]	0,547 ^d
Meta-Analyse ^h					Heterogenität: Q = 1,94, df = 1, p = 0,164, I ² = 48,4 %	
<i>Nachbehandlungsperiode</i>						
ADVANCE-2	1457	13 (0,89) ^c	1469	15 (1,02) ^c	-	-
ADVANCE-3	2599	18 (0,69) ^c	2576	18 (0,70) ^c	-	-
<u>Davon TVT</u>						
<i>Behandlungsperiode</i>						
ADVANCE-2	1501	11 (0,73) ^c	1508	22 (1,46) ^c	-	-
ADVANCE-3	2673	8 (0,30) ^c	2659	18 (0,68) ^c	-	-
<i>Nachbehandlungsperiode</i>						
ADVANCE-2	1457	0 (0)	1469	3 (0,20) ^c	-	-
ADVANCE-3	2599	0 (0)	2576	0 (0)	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Ergebnisse zum Vergleich Apixaban vs. Enoxaparin, Patienten mit elektiver Knie- (ADVANCE-2) bzw. Hüftgelenkersatzoperation (ADVANCE-3) (Fortsetzung)

Endpunkt Periode Studie	Apixaban		Enoxaparin		Apixaban vs. Enoxaparin	
	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	RR / Peto-OR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^a
Therapieabbrüche wegen UE						
<i>Behandlungsperiode</i>						
ADVANCE-2	1501	40 (2,66)	1508	44 (2,92)	0,91 [0,60; 1,39]	0,740 ^d
ADVANCE-3	2673	91 (3,40)	2659	111 (4,17)	0,82 [0,62; 1,07]	0,151 ^d
Meta-Analyse ^h					0,84 [0,67; 1,06]	0,143
<u>Davon TVT</u>						
<i>Behandlungsperiode</i>						
ADVANCE-2	1501	10 (0,67) ^c	1508	11 (0,73) ^c	-	-
ADVANCE-3	2673	6 (0,22) ^c	2659	7 (0,26) ^c	-	-
<p>a: Effekte (Effektschätzer, Konfidenzintervall, p-Wert) wurden immer dann berechnet und dargestellt, wenn sie für die Interpretation der Ergebnisse notwendig waren. Angabe des Peto-OR (eigene Berechnung) statt RR bei Ereigniszahlen von 1 % und weniger in mindestens einer Zelle.</p> <p>b: Alle randomisierten Patienten.</p> <p>c: Eigene Berechnung.</p> <p>d: Eigene Berechnung, exakter Fisher-Test.</p> <p>e: Eigene Berechnung, Meta-Analyse, Modell mit festem Effekt für Peto-OR bei Ereigniszahlen von 1 % und weniger in mindestens einer Zelle.</p> <p>f: Mindestens eines der folgenden Kriterien: Abfall des Hb-Wertes von ≥ 2 g / dl innerhalb von 24 Stunden, Transfusion von ≥ 2 Einheiten, Blutungen an kritischen Stellen (intrakranial, intraspinal, intraokular, perikardial, operiertes Gelenk, Re-Operation oder Intervention, retroperitoneal, intramuskulär mit Kompartmentsyndrom) und tödliche Blutungen.</p> <p>g: Akute klinisch offenkundige Blutung wie Nasenbluten (Dauer ≥ 5 min und Behandlung erforderlich), gastrointestinale Blutungen (Erbrechen, Endoskopie oder Stuhlgang), Blut im Urin (Dauer ≥ 24 Stunden), Prellung / Hauteinblutungen, Hämatom, blutiges Sekret beim Husten.</p> <p>h: Eigene Berechnung, Meta-Analyse, Modell mit zufälligen Effekten (nach DerSimonian und Laird [4]).</p> <p>i: Eigene Berechnung, die SUE – Blutungen für die Gesamtstudiendauer wurden aus den „Listing of Bleeding-Related Adverse Events – Enrolled Subjects“ der jeweiligen Studienberichte entnommen. Allen aufgeführten Patienten wurde aber eine Behandlung zugeordnet, sodass hier Bezug auf die „treated subjects“ genommen werden kann.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVT: tiefe Beinvenenthrombose; UE: unerwünschtes Ereignis.</p>						

Durch die metaanalytische Zusammenfassung der 2 vorliegenden Studien ist grundsätzlich die Ableitung von Belegen, z. B. für einen Zusatznutzen, möglich. Diese Einschätzung entspricht der des pU. Auf eine eventuelle Abschwächung durch endpunktspezifische Aspekte wird bei der nachfolgenden Darstellung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten gesondert hingewiesen. Sofern vorhanden, wurden – entgegen dem Vorgehen des pU – die Ergebnisse der Gesamtperiode zur Bewertung herangezogen.

Folgende Aspekte sind endpunktspezifisch bei der Ergebnisinterpretation zu berücksichtigen:

- Ggf. nicht patientenindividuell optimierte Behandlungsdauer von Enoxaparin in der ADVANCE-3-Studie – insbesondere bei vorliegender Heterogenität zwischen ADVANCE-2 und -3 zu berücksichtigen.
- Anteil von Patienten, die nach der Phlebografie mit asymptomatischen TVT diagnostiziert wurden und eine entsprechende Behandlung mit Antikoagulantien erhielten (dieser war in beiden Studien in der Enoxaparin-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Apixaban-Gruppe) – insbesondere bei der Bewertung der Nachbehandlungsperiode zu Blutungsereignissen zu berücksichtigen.

2.4.1 Mortalität

Der Anteil von Patienten, die verstarben, unterschied sich zwischen Apixaban und Enoxaparin bei beiden Studien nicht maßgeblich. Das Ergebnis der Meta-Analyse war nicht statistisch signifikant und es lag keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor (Abbildung 1). Ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von Apixaban ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Dabei ist zu berücksichtigen, dass beide Studien aufgrund der Studiendauer und der Anzahl der eingeschlossenen Patienten nicht dafür ausgelegt waren, Unterschiede zwischen den Therapien zu diesem Endpunkt nachweisen zu können.

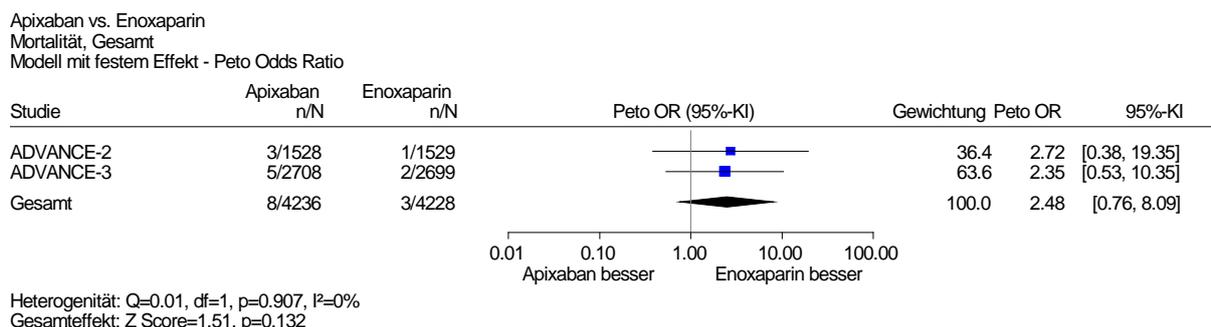


Abbildung 1: Meta-Analyse, Apixaban vs. Enoxaparin, Mortalität, Gesamtperiode

2.4.2 Morbidität

Lungenembolien

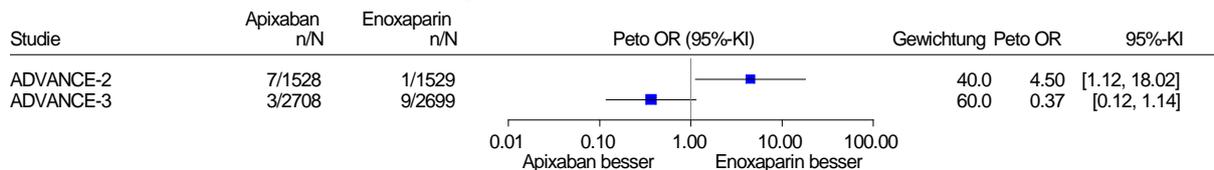
Die Ergebnisse für Lungenembolien wurden aufgrund bestehender Heterogenität ($p < 0,2$) nicht metaanalytisch zusammengefasst. Es wurde daher kein Gesamteffektschätzer abgebildet (Abbildung 2). Auf Basis der Einzelstudienresultate zeigte sich in der ADVANCE-2-Studie ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Apixaban. In der ADVANCE-3-Studie war die Rate an Lungenembolien unter Enoxaparin zwar erhöht, das Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant. Der insbesondere im Fall von Heterogenität zu beachtende Aspekt der ggf. zu langen Behandlungsdauer für Enoxaparin in der ADVANCE-3-Studie ändert die

Einschätzung bei dieser Datenlage nicht. Die Resultate werden als Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Apixaban für diesen Endpunkt bei Patienten mit einer elektiven Kniegelenksersatzoperation gewertet. Für Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation ist ein Zusatznutzen von Apixaban für den Endpunkt Lungenembolien nicht belegt. Der pU leitete für beide Patientenpopulationen keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban ab.

Apixaban vs. Enoxaparin

Lungenembolie, Gesamt

Modell mit festem Effekt - Peto Odds Ratio (zur Darstellung der Gewichte)



KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio

Abbildung 2: Meta-Analyse, Apixaban vs. Enoxaparin, Lungenembolien, Gesamtperiode

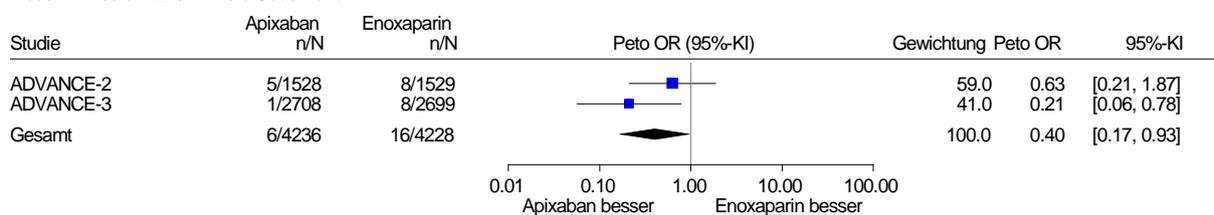
Symptomatische tiefe Beinvenenthrombosen (TVT)

Bei der Bewertung dieses Endpunkts wurden distale und proximale symptomatische TVT zusammen in der Meta-Analyse berücksichtigt, wobei der Anteil an Patienten mit einer proximalen – und damit schwereren – symptomatischen TVT ca. 59 % betrug (13 von insgesamt 22 symptomatischen TVT; siehe Tabelle 9). Symptomatische tiefe Beinvenenthrombosen traten bei den mit Enoxaparin behandelten Patienten häufiger auf als bei den Patienten, die Apixaban erhielten. Der Gesamteffekt der Meta-Analyse war statistisch signifikant, und es lag keine wesentliche Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor (Abbildung 3). Ein Zusatznutzen von Apixaban für den Endpunkt symptomatische tiefe Beinvenenthrombose ist damit belegt. Der pU hat diesen Endpunkt nicht separat dargestellt, da symptomatische TVT aus seiner Sicht nur eine Teilmenge des Endpunktes „alle TVT“ darstellen.

Apixaban vs. Enoxaparin

Symptomatische TVT, Gesamt

Modell mit festem Effekt - Peto Odds Ratio



KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio

Abbildung 3: Meta-Analyse, Apixaban vs. Enoxaparin, tiefe Beinvenenthrombose, Gesamtperiode

2.4.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine Studiendaten vor. Ein Zusatznutzen von Apixaban ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

2.4.4 Nebenwirkungen

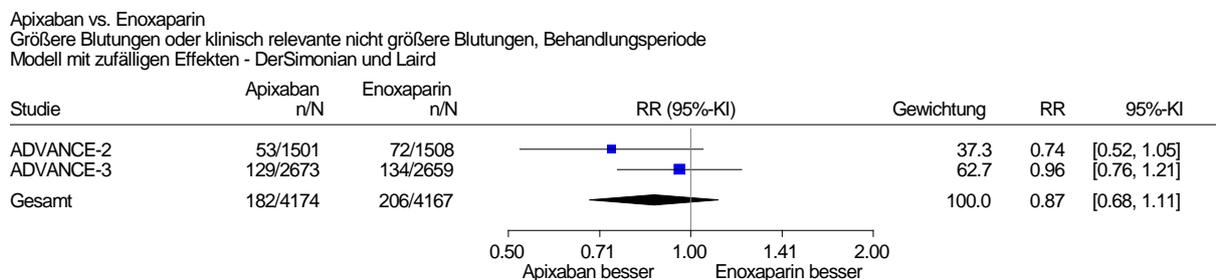
2.4.4.1 Blutungsereignisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der eingeschlossenen Blutungsendpunkte dargestellt. Da für die Gesamtperiode zu den Blutungsendpunkten keine Auswertung vorlag, erfolgt die Bewertung auf Basis der Behandlungsperiode. Dies erscheint insgesamt unkritisch, da die Ereignisraten in der Nachbehandlungsperiode für alle Blutungsendpunkte relativ gering im Vergleich zur Behandlungsperiode waren.

Die Beurteilung des Zusatznutzens erfolgt zusammenfassend für den Komplex Blutungsereignisse am Ende dieses Abschnittes.

Größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen

Die Anteile von Patienten mit größeren Blutungen oder klinisch relevanten nicht größeren Blutungen unterschieden sich zwischen Apixaban und Enoxaparin bei beiden Studien nicht maßgeblich. Das Ergebnis der Meta-Analyse für die Behandlungsperiode (Abbildung 4) war nicht statistisch signifikant und es lag keine wesentliche Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor.



Heterogenität: $Q=1.46$, $df=1$, $p=0.228$, $I^2=31.3\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-1.12$, $p=0.264$, $\text{Tau}=0.102$

KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko

Abbildung 4: Meta-Analyse, Apixaban vs. Enoxaparin, größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen, Behandlungsperiode

Größere Blutungen

Die Anteile von Patienten mit größeren Blutungen unterschieden sich zwischen Apixaban und Enoxaparin bei beiden Studien nicht maßgeblich. Das Ergebnis der Meta-Analyse für die Behandlungsperiode (Abbildung 5) war nicht statistisch signifikant und es lag keine wesentliche Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor.

Apixaban vs. Enoxaparin
Größere Blutungen, Behandlungsperiode
Modell mit festem Effekt - Peto Odds Ratio

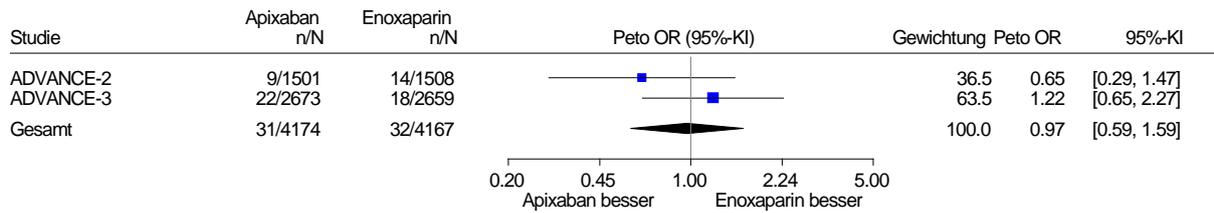


Abbildung 5: Meta-Analyse, Apixaban vs. Enoxaparin, größere Blutungen, Behandlungsperiode

Klinisch relevante nicht größere Blutungen

Die Anteile von Patienten mit klinisch relevanten nicht größeren Blutungen unterschieden sich zwischen Apixaban und Enoxaparin bei beiden Studien nicht maßgeblich. Das Ergebnis der Meta-Analyse war für die Behandlungsperiode (Abbildung 6) nicht statistisch signifikant und es lag keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Einzelstudienergebnissen vor.

Apixaban vs. Enoxaparin
Klinisch relevante nicht größere Blutungen, Behandlungsperiode
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

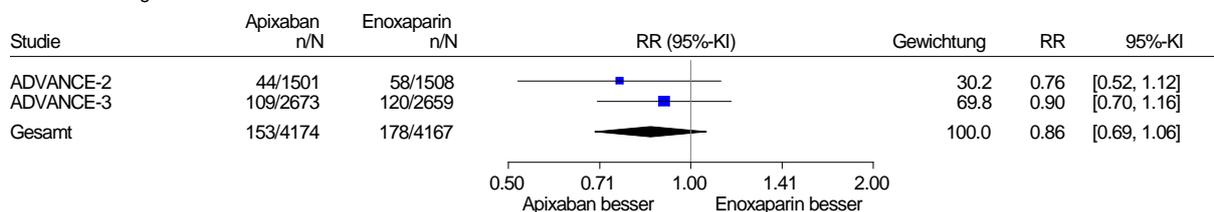


Abbildung 6: Meta-Analyse, Apixaban vs. Enoxaparin, klinisch relevante nicht größere Blutungen, Behandlungsperiode

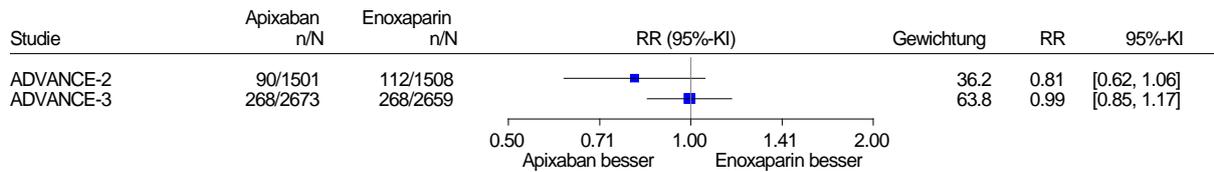
Unerwünschte Ereignisse – Blutungen

Die Anteile von Patienten mit unerwünschten Ereignissen – Blutungen unterschieden sich zwischen Apixaban und Enoxaparin bei beiden Studien nicht maßgeblich. Die Ergebnisse der Behandlungsperiode wurden aufgrund bestehender Heterogenität ($p < 0,2$) nicht meta-analytisch zusammengefasst. Es wurde daher kein Gesamteffektschätzer abgebildet (Abbildung 7). Eine weitere Untersuchung der Heterogenität war in diesem Fall nicht notwendig, da das Ergebnis beider Einzelstudien nicht statistisch signifikant war.

Apixaban vs. Enoxaparin

Unerwünschte Ereignisse: Blutungen, Behandlungsperiode

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Heterogenität: $Q=1.72$, $df=1$, $p=0.190$, $I^2=41.7\%$

KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko

Abbildung 7: Meta-Analyse, Apixaban vs. Enoxaparin, unerwünschte Ereignisse – Blutungen, Behandlungsperiode

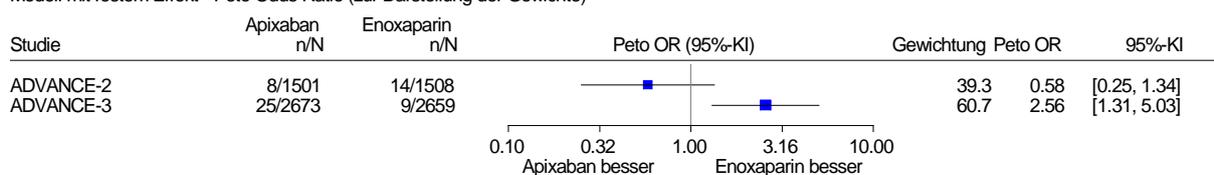
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Blutungen

Die Ergebnisse schwerwiegender unerwünschter Ereignisse – Blutungen über die Gesamtperiode wurde aufgrund bestehender Heterogenität ($p < 0,2$) nicht meta-analytisch zusammengefasst. Es wurde daher kein Gesamteffektschätzer abgebildet (Abbildung 8). Auf Basis der Einzelstudienresultate zeigte sich in der ADVANCE-3-Studie ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Apixaban. In der ADVANCE-2-Studie war die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen – Blutungen unter Enoxaparin zwar erhöht, das Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant. Der insbesondere im Fall von Heterogenität zu beachtende Aspekt der ggf. zu langen Behandlungsdauer für Enoxaparin in der ADVANCE-3-Studie ist bei dieser Datenlage vernachlässigbar, da dies eher zu einer Überschätzung des Blutungseffekts von Enoxaparin in ADVANCE-3 führen müsste, hier jedoch sogar ein Nachteil von Apixaban vorliegt.

Apixaban vs. Enoxaparin

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Blutungen, Gesamtperiode

Modell mit festem Effekt - Peto Odds Ratio (zur Darstellung der Gewichte)

Heterogenität: $Q=7.33$, $df=1$, $p=0.007$, $I^2=86.4\%$

KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio

Abbildung 8: Meta-Analysen, Apixaban vs. Enoxaparin, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Blutungen, Gesamtperiode

Zusammenfassung der Ergebnisse für Blutungsereignisse

Zusammenfassend waren die Ergebnisse aller betrachteten Blutungsendpunkte mit Ausnahme der schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen – Blutungen nicht statistisch signifikant. Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Blutungen zeigte sich für

Patienten mit einer elektiven Hüftgelenkersatzoperation (ADVANCE-3) ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Apixaban.

Im weiteren Verlauf der Bewertung von Subgruppenmerkmalen ergab sich jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter für den Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutungen. Dies hat zur Folge, dass eventuelle Aussagen zum Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtkomplexes Blutungsereignisse auf Basis der Subgruppen erfolgen. Die Subgruppenanalysen sowie die dazugehörige Ergebnisinterpretation und Beleglage befinden sich in Abschnitt 2.4.5.1. Unter Berücksichtigung dieser Subgruppenergebnisse zeigt sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin. Dies gilt sowohl für Patienten nach Knie-OP als auch für Patienten nach Hüft-OP. Diese Einschätzung stimmt mit der des pU überein.

2.4.4.2 Sonstige Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen

Nachfolgend werden die Ergebnisse zur Gesamtrate UE, zur Gesamtrate SUE und zu Therapieabbrüchen wegen UE dargestellt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse zu diesen 3 Endpunkten ergab sich das Problem, dass jeweils auch Patienten mit TVT erfasst wurden. In den beiden Studien ADVANCE-2 und ADVANCE-3 sollten jedoch, wie zuvor beschrieben, alle Patienten entgegen der klinischen Praxis auch dann einer Phlebografie unterzogen werden, wenn keine TVT-Symptome vorlagen. Dadurch wurde eine Vielzahl asymptomatischer TVT diagnostiziert, wodurch auch die Ereignisrate bei den 3 Endpunkten UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE potenziell beeinflusst wurde. Weder im Dossier des pU noch in den Studienberichten lagen jedoch Ergebnisse zu UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE vor, bei denen Patienten mit TVT *nicht* berücksichtigt wurden. Allerdings enthielten die Studienberichte zu allen 3 Endpunkten Angaben dazu, bei wie vielen Patienten mindestens ein als TVT klassifiziertes Ereignis auftrat. Daraus ließ sich zumindest abschätzen, ob durch die Erfassung von TVT das jeweilige Ergebnis maßgeblich beeinflusst wurde.

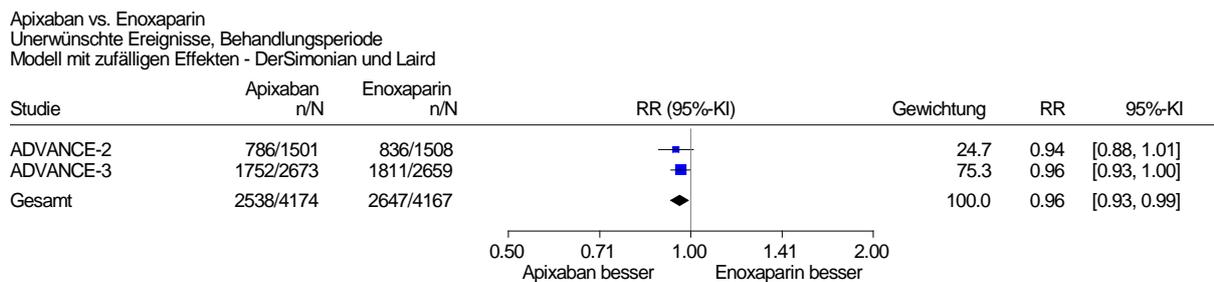
Auch der Nutzenendpunkt „Lungenembolien“ wurde bei den Endpunkten UE und SUE erfasst. Da die erwähnte Phlebografie jedoch nicht zu einer Diagnostik asymptomatischer Lungenembolien führt und überdies die Ereignisrate als UE oder SUE erfasster Lungenembolien in beiden Studien jeweils deutlich unterhalb 0,5 % lag, ist nicht davon auszugehen, dass hierdurch das Ergebnis zu UE / SUE maßgeblich beeinflusst wurde.

Gesamtrate UE

Für die Gesamtrate UE lagen Ergebnisse für die Behandlungsperiode und die Nachbehandlungsperiode vor. Eine zusammenfassende Analyse für die Gesamtperiode fehlte. Da die überwiegende Anzahl der Ereignisse in der Behandlungsperiode auftrat und sich in der Nachbehandlungsperiode überdies kein auffälliger Unterschied zwischen den

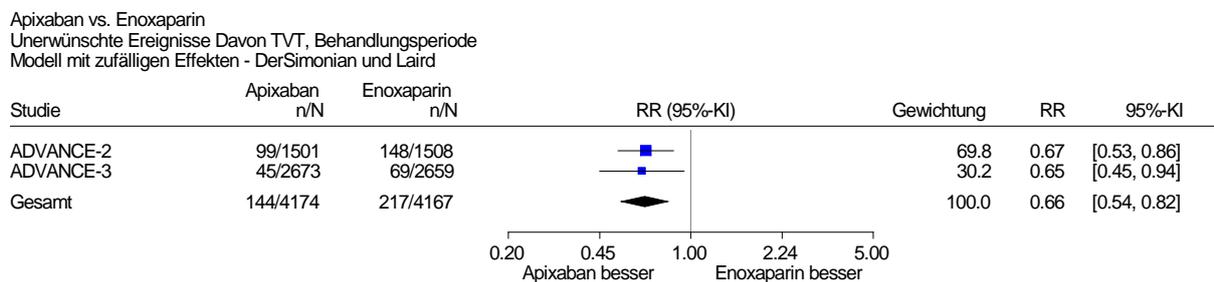
Behandlungsgruppen zeigte, erfolgte die Bewertung allein auf Basis der Ergebnisse der Behandlungsperiode.

In der Meta-Analyse der beiden Studien zur Gesamtrate UE zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Apixaban (Abbildung 9). Auch die Meta-Analyse zu als TVT klassifizierten UE zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Apixaban (Abbildung 10).



KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko

Abbildung 9: Meta-Analyse, Apixaban vs. Enoxaparin, Gesamtrate UE, Behandlungsperiode



KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko

Abbildung 10: Meta-Analyse, Apixaban vs. Enoxaparin, UE-TVT, Behandlungsperiode

Der absolute Unterschied der Ereignisraten lag in den beiden Analysen in einer ähnlichen Größenordnung (ca. 2 bis 3 %). Das Ergebnis zur Gesamtrate UE wurde demnach potenziell maßgeblich durch die Erfassung von TVT beeinflusst. Insgesamt ergibt sich daher kein Beleg für einen geringeren Schaden von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin bezüglich der Gesamtrate UE. Der pU führte demgegenüber die Bewertung allein auf der Basis der Gesamtrate UE mit TVT durch und leitet daraus einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Apixaban für beide Patientenpopulationen ab.

Gesamtrate SUE

Für die Gesamtrate SUE lagen Ergebnisse für die Behandlungsperiode und die Nachbehandlungsperiode vor. Eine zusammenfassende Analyse für die Gesamtperiode fehlte. Da auch bei SUE die weitaus überwiegende Anzahl der Ereignisse in der Behandlungsperiode auftrat und sich in der Nachbehandlungsperiode ebenfalls kein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte, erfolgte auch für SUE die Bewertung allein auf Basis der Ergebnisse der Behandlungsperiode.

Die Meta-Analyse der beiden Studien zur Gesamtrate SUE zeigte heterogene Ergebnisse ($p < 0,2$), weshalb kein Gesamteffektschätzer abgebildet wurde (Abbildung 11). Aufgrund der heterogenen Datenlage wurde der Einfluss der als SUE erfassten TVT auf Einzelstudienbene beurteilt.

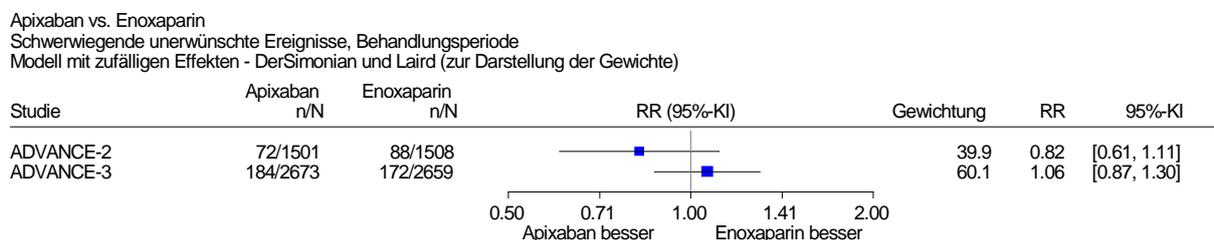


Abbildung 11: Meta-Analyse, Apixaban vs. Enoxaparin, Gesamtrate SUE, Behandlungsperiode

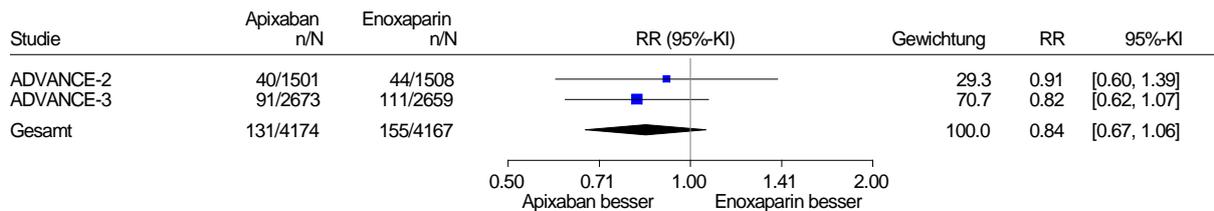
Die beiden Einzelstudien zeigten jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis, sowohl für die Gesamtrate SUE als auch für die als SUE erfassten TVT. Bei der Studie ADVANCE-2 lag die absolute Differenz der Ereignisraten mit ca. 1 % zugunsten von Apixaban in ähnlicher Größenordnung wie die der als TVT erfassten SUE. Bei der Studie ADVANCE-3 zeigte sich in der Gesamtrate SUE ein numerischer Unterschied zuungunsten von Apixaban, bei den als SUE erfassten TVT hingegen ein numerischer Unterschied zugunsten von Apixaban. Insgesamt ergibt sich aus der geschilderten Datenlage kein Beleg für einen geringeren oder größeren Schaden von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin bezüglich der Gesamtrate SUE. Dies entsprach der Einschätzung des pU, wobei dessen Bewertung allein auf der Gesamtrate SUE mit TVT beruht.

Therapieabbrüche wegen UE

Die Anteile von Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, unterschieden sich zwischen Apixaban und Enoxaparin bei beiden Studien nicht maßgeblich. Das Ergebnis der Meta-Analyse war nicht statistisch signifikant und es lag keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor (Abbildung 12). Die Ereignisrate der Therapieabbrüche aufgrund einer TVT unterschied sich in beiden Studien zwischen den

Behandlungsgruppen praktisch nicht, sodass nicht davon auszugehen ist, dass die Erfassung von Therapieabbrüchen aufgrund TVT das Ergebnis dieses Endpunkts maßgeblich beeinflusst hat. Insgesamt ist ein größerer oder geringerer Schaden von Apixaban für den Endpunkt Therapieabbrüche wegen UE nicht belegt. Dies entsprach der Einschätzung des pU, wobei dessen Bewertung allein auf der Anzahl der Therapieabbrüche wegen UE (inklusive TVT) beruht.

Apixaban vs. Enoxaparin
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, Behandlungsperiode
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.20$, $df=1$, $p=0.658$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-1.46$, $p=0.143$, $\tau=0$

KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko

Abbildung 12: Meta-Analyse, Apixaban vs. Enoxaparin, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben, Behandlungsperiode

2.4.5 Subgruppenanalysen

Um mögliche Effektmodifikatoren zu analysieren, wurden die jeweiligen Interaktionen anhand beider Studien auf aggregierter Ebene mittels Meta-Regressionen untersucht. Bei sehr geringen Ereignisraten ($\leq 1\%$ in mindestens einer Zelle) wurde dabei analog zu den vorherigen Meta-Analysen das Peto Odds Ratio als Effektmaß verwendet.

Dies wurde soweit möglich für die seitens des Instituts als relevant erachteten Subgruppenmerkmale Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 bis < 75 Jahre und ≥ 75 Jahre) und Geschlecht sowie für den BMI (≤ 28 kg/m^2 ; > 28 bis 33 kg/m^2 und > 33 kg/m^2) durchgeführt. Die genannten Grenzwerte für Alter und BMI wurden in den Studien vorab definiert. Entsprechende Analysen konnten nur für die Behandlungsperiode durchgeführt werden, da für die Gesamtperiode bzw. die Nachbehandlungsperiode keine Daten vorlagen. Subgruppenanalysen für den BMI lagen nur für einen Teil der Blutungsereignisse (größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen bzw. deren Kombination) vor. Für die Endpunkte symptomatische TVT und (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse – Blutungen lagen keine Subgruppenanalysen vor. Des Weiteren lagen für die Gesamtrate UE bzw. SUE und Therapieabbrüche aufgrund eines UE nur Analysen inklusive TVT vor. Die entsprechenden Subgruppenanalysen für Alter und Geschlecht wurden nicht weiter berücksichtigt, da für diese Analysen keine Angaben dazu verfügbar waren, wie viele der UE bzw. SUE auf TVT zurückzuführen waren. Eine Abschätzung wie in Abschnitt 2.4.4.2 war aus diesem Grunde nicht möglich.

Im Folgenden werden nur Ergebnisse für Subgruppen präsentiert und diskutiert, für die unterschiedliche Effekte für die relevanten Endpunkte vorlagen. Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Subgruppeneffekte war ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ($p < 0,05$). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte. Dies war nur für das Merkmal „Alter“ bei klinisch relevanten nicht größeren Blutungen der Fall. Die Subgruppenanalysen für den BMI (größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen bzw. deren Kombination) ergaben in allen Fällen keinen Hinweis für unterschiedliche Effekte. Für die Endpunkte Mortalität, Lungenembolien, die Kombination aus größeren Blutungen und klinisch relevanten nicht größeren Blutungen und größere Blutungen zeigten sich weder für das Merkmal Alter noch Geschlecht unterschiedliche Behandlungseffekte.

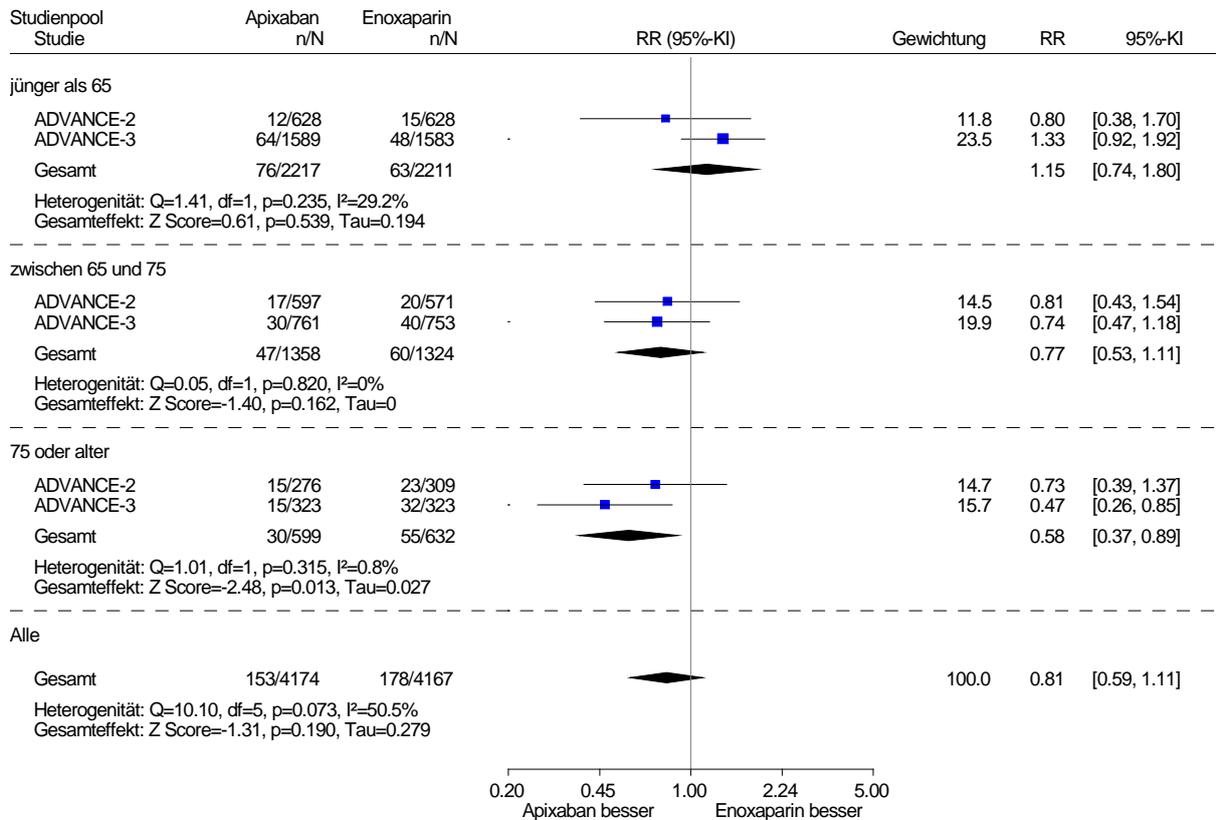
Die Resultate zu den Merkmalen und Endpunkten mit Hinweis auf Effektmodifikation werden im Folgenden dargestellt.

2.4.5.1 Blutungsereignisse

Klinisch relevante nicht größere Blutungen

Für den Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutungen zeigte sich in der vom Institut berechneten Meta-Regression ein Hinweis ($p < 0,2$) auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Abbildung 13). Für Patienten ≥ 75 Jahre zeigten die Ergebnisse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Apixaban. Dabei lassen sich die Subgruppenunterschiede hauptsächlich auf Patienten mit einer elektiven Hüftgelenkersatzoperation (ADVANCE-3) zurückführen (Abbildung 14). In dieser Studie war der Unterschied zwischen Apixaban und Enoxaparin in der Altersgruppe ≥ 75 Jahre am stärksten ausgeprägt. In den beiden anderen Altersgruppen (< 65 Jahre; ≥ 65 bis < 75 Jahre) zeigte sich für beide Studien sowie in der metaanalytischen Zusammenfassung der beiden Studien jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Apixaban vs. Enoxaparin
 CRNM, Behandlungsperiode, Subgruppen Alter
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

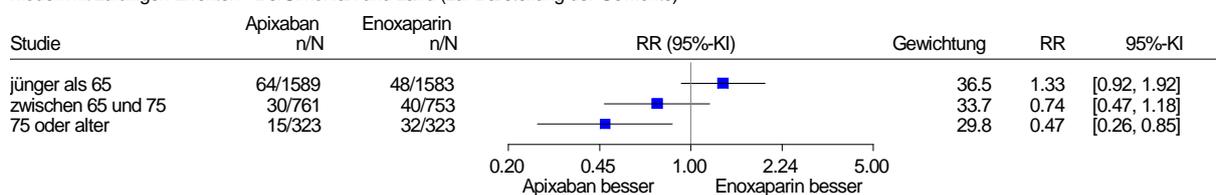


Heterogenität zwischen Studienpools (Meta-Regression): $F=3.81$, $df=(2,3)$, $p=0.150$

KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko

Abbildung 13: Subgruppenanalyse – Alter, klinisch relevante nicht größere Blutungen, Apixaban vs. Enoxaparin, Interaktionstest $p: 0,150$

Apixaban vs. Enoxaparin
 Klinisch relevante nicht größere Blutungen, ADVANCE-3, Alter
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=9.61$, $df=2$, $p=0.008$, $I^2=79.2\%$

KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko

Abbildung 14: Subgruppenanalyse – Alter (ADVANCE-3), klinisch relevante nicht größere Blutungen, Apixaban vs. Enoxaparin, Interaktionstest $p: 0,008$

Tabelle 10: Subgruppenergebnisse zum Vergleich Apixaban vs. Enoxaparin, Patienten mit elektiver Knie- (ADVANCE-2) bzw. Hüftgelenkersatzoperation (ADVANCE-3)

Endpunkt Subgruppe Studie	Apixaban		Enoxaparin		Apixaban vs. Enoxaparin	
	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert	Interaktions- test (p-Wert)
Klinisch relevante nicht größere Blutungen^a						
<i>Alter</i>						
ADVANCE-2						
< 65	628	12 (1,91)	628	15 (2,39)	0,80 ^b [0,38; 1,70] ^b ; 0,698 ^c	k. A.
65–< 75	597	17 (2,85)	571	20 (3,50)	0,81 ^b [0,43; 1,54] ^b ; 0,617 ^c	
≥ 75	276	15 (5,43)	309	23 (7,44)	0,73 ^b [0,39; 1,37] ^b ; 0,338 ^d	
ADVANCE-3						
< 65	1589	64 (4,03)	1583	48 (3,03)	1,33 ^b [0,92; 1,92] ^b ; 0,149 ^c	0,008 ^b
65–< 75	761	30 (3,94)	753	40 (5,31)	0,74 ^b [0,47; 1,18] ^b ; 0,222 ^c	
≥ 75	323	15 (4,64)	323	32 (9,91)	0,47 ^b [0,26; 0,85] ^b ; 0,010 ^d	
Meta-Analyse ^e						
< 65					1,15 [0,74; 1,80]; 0,539	0,150
65–< 75					0,77 [0,53; 1,11]; 0,162	
≥ 75					0,58 [0,37; 0,89]; 0,013	
a: Akute klinisch offenkundige Blutung wie Nasenbluten (Dauer ≥ 5 min und Behandlung erforderlich), gastrointestinale Blutungen (Erbrechen, Endoskopie oder Stuhlgang), Blut im Urin (Dauer ≥ 24 Stunden), Prellung / Hauteinblutungen, Hämatom, blutiges Sekret beim Husten.						
b: Eigene Berechnung.						
c: Eigene Berechnung, exakter Fisher-Test.						
d: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5]).						
e: Eigene Berechnung, Meta-Regression, Modell mit zufälligen Effekten (nach DerSimonian und Laird [4]).						
k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: relatives Risiko; vs.: versus.						

Zusammenfassende Bewertung für Blutungsereignisse insgesamt

Zusammenfassend ist ein größerer oder geringerer Schaden von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin für den Komplex Blutungsereignisse nicht belegt. Dies ist wie folgt begründet:

Für Patienten mit elektiver Kniegelenkersatzoperation zeigte sich bei keinem der untersuchten Blutungsendpunkte ein statistisch signifikantes Ergebnis. Dies gilt sowohl für die Gesamtanalysen als auch für die Subgruppenanalysen.

Bei Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Apixaban für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Blutungen. Dieses Resultat wurde jedoch nicht durch weitere Ergebnisse anderer Blutungsendpunkte gestützt. Für Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation von 75 Jahren und älter zeigte sich demgegenüber ein Vorteil für klinisch relevante nicht größere Blutungen unter Apixaban. Auch dieses – vermeintlich widersprüchliche – Resultat gegenüber den Ergebnissen bei SUE-Blutungen wurde nicht durch weitere Ergebnisse anderer Blutungsendpunkte gestützt. Insgesamt waren die Ergebnisse für den Komplex Blutungsereignisse nicht aussagekräftig genug, um einen größeren oder geringeren Schaden von Apixaban für diese Patientengruppe abzuleiten.

In der Gesamtschau dieser Daten erscheint auch die Tatsache, dass der Anteil von Patienten in der Enoxaparin-Gruppe, die aufgrund mittels Phlebografie diagnostizierter TVT nach Abschluss der Behandlungsperiode eine Behandlung mit Antikoagulantien erhielten (signifikant höher als in der Apixaban-Gruppe; siehe Dossier Modul 4 Tabelle 4-40), vernachlässigbar. In der Nachbehandlungsperiode hätte dies potenziell zu mehr Blutungsereignissen unter Enoxaparin führen können. Die relativ geringen Ereignisraten in der Nachbehandlungsperiode sind aus Sicht des Instituts jedoch ein Anhalt dafür, dass dies keinen maßgeblichen Einfluss auf die obige Gesamtinterpretation zu Blutungen darstellt.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.5.2 sowie 4.3.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.2 sowie 2.7.2.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patienten mit einer elektiven Knie- bzw. Hüftgelenksersatzoperation separat auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [6].

Das Odds Ratio bietet bei geringen Ereigniszahlen eine gute Approximation des relativen Risikos. Daher werden bei Ereignisraten von $\leq 1\%$ die relativen Risiken in der oben genannten Methodik der Nutzenbewertung durch die geschätzten Peto Odds Ratio (zusammen mit ihren Konfidenzintervallen) ersetzt.

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

2.5.1 Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation

2.5.1.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergab für Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation einen Beleg für einen Zusatznutzen bezüglich schwerer TVT und einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen bezüglich Lungenembolien. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Patienten mit elektiver Kniegelenkersatzoperation: Apixaban vs. Enoxaparin – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Apixaban vs. Enoxaparin / p-Wert / Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	Gesamtperiode: Peto-OR ^c 2,48 [0,76; 8,09] ^d 0,19 % vs. 0,07 % p = 0,132	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.
Morbidität		
Lungenembolie	Gesamtperiode: Peto-OR ^c 0,22 [0,06; 0,89] ^e 0,46 % vs. 0,07 % p = 0,039 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Symptomatische tiefe Beinvenenthrombose	Gesamtperiode: Peto-OR ^c 0,40 [0,17; 0,93] ^d 0,14 % vs. 0,38 % p = 0,033 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ^f 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	Keine verwertbaren Daten verfügbar.	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.
Nebenwirkungen – Blutungsereignisse		
Größere Blutungen + klinisch relevante nicht größere Blutungen (kombiniert und als Einzelkomponenten), UE – Blutungen, SUE – Blutungen	Zusammenfassende Auswertung aller Blutungsendpunkte unter Berücksichtigung teils widersprüchlicher Ergebnisse und altersabhängiger Effekte: Datenlage insgesamt nicht aussagekräftig genug, um einen größeren oder geringeren Schaden von Apixaban abzuleiten.	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt.
Nebenwirkungen – sonstige Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen		
UE	Ergebnisse zur Gesamtrate UE sind durch die Erfassung von TVT potenziell erheblich beeinflusst worden und daher nicht verwertbar.	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt.
SUE ^g	Behandlungsperiode: RR 0,82 [0,61; 1,11] 4,79 % vs. 5,84 % p = 0,223	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt.
Abbruch wegen UE ^g	Behandlungsperiode: RR 0,84 [0,67; 1,06] ^d 3,14 % vs. 3,72 % p = 0,143	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt.

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Patienten mit elektiver Kniegelenkersatzoperation: Apixaban vs. Enoxaparin – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fortsetzung)

<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>c: Das Odds Ratio bietet bei geringen Ereigniszahlen eine gute Approximation des relativen Risikos. Daher werden bei Ereignisraten von ≤ 1 % die relativen Risiken in der oben genannten Methodik der Nutzenbewertung durch die geschätzten Peto Odds Ratio (zusammen mit ihren Konfidenzintervallen) ersetzt.</p> <p>d: Ergebnis der Meta-Analyse für Patienten mit elektiver Knie- bzw. Hüftgelenkersatzoperation.</p> <p>e: Eigene Berechnung, Ereignisanteil Enoxaparin / Apixaban (umgedrehte Effektrichtung, um Anwendung der Schwellenwerte für das Ausmaß des Zusatznutzens zu ermöglichen).</p> <p>f: Einstufung in diese Endpunktkategorie, da der Anteil an Patienten mit einer proximalen – und damit schwereren – symptomatischen TVT ca. 59 % betrug.</p> <p>g: Dabei Erfassung von als TVT klassifizierten Ereignissen, Ergebnisse sind jedoch aufgrund der Datenlage interpretierbar.</p> <p>OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TVT: tiefe Beinvenenthrombose, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus</p>
--

2.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 12 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 12: Patienten mit elektiver Kniegelenkersatzoperation: Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Positive Effekte	Negative Effekte
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (schwerwiegende / schwere Symptome: symptomatische TVT)	Hinweis auf einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Symptome: Lungenembolien)
TVT: tiefe Beinvenenthrombosen	

In der Gesamtschau verbleiben positive und negative Ergebnisse unterschiedlichen Ausmaßes und unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit. Auf der Seite des Zusatznutzens ergibt sich ein Beleg mit dem Ausmaß gering (symptomatische TVT). Dem steht ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen mit dem Ausmaß beträchtlich (Lungenembolien) gegenüber. Auf Einzelstudienenebene (ADVANCE-2) steht jedoch ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis im Endpunkt symptomatische TVT einem statistisch signifikanten Ergebnis im Endpunkt Lungenembolien gegenüber. Daher lässt sich aus den vorliegenden Daten aus Sicht des Instituts insgesamt nicht ableiten, dass der Zusatznutzen den größeren Schaden überwiegt.

Zusammenfassend gibt es für Patienten nach elektiver Kniegelenkersatzoperation keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin.

2.5.2 Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation

2.5.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergab für Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation einen Beleg für einen Zusatznutzen bezüglich symptomatischer TVT. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation: Apixaban vs. Enoxaparin – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Apixaban vs. Enoxaparin / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	Gesamtperiode: Peto-OR ^c 2,48 [0,76; 8,09] ^d 0,19 % vs. 0,07 % p = 0,132	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.
Morbidität		
Lungenembolie	Gesamtperiode: Peto-OR ^c 0,37 [0,12; 1,14] 0,11 % vs. 0,33 % p = 0,091	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.
Symptomatische tiefe Beinvenenthrombose	Gesamtperiode: Peto-OR ^c 0,40 [0,17; 0,93] ^d 0,14 % vs. 0,38 % p = 0,033 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ^e 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	Keine verwertbaren Daten verfügbar.	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.
Nebenwirkungen – Blutungsereignisse		
Größere Blutungen + klinisch relevante nicht größere Blutungen (kombiniert und als Einzelkomponenten), UE – Blutungen, SUE – Blutungen	Zusammenfassende Auswertung aller Blutungsendpunkte unter Berücksichtigung teils widersprüchlicher Ergebnisse und altersabhängiger Effekte: Datenlage insgesamt nicht aussagekräftig genug, um einen größeren oder geringeren Schaden von Apixaban abzuleiten.	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt.

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation: Apixaban vs. Enoxaparin – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fortsetzung)

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Apixaban vs. Enoxaparin / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen – sonstige Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen		
UE	Ergebnisse zur Gesamtrate UE sind durch die Erfassung von TVT potenziell erheblich beeinflusst worden und daher nicht verwertbar.	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt.
SUE ^f	Behandlungsperiode: RR 1,06 [0,87; 1,30] 6,88 % vs. 6,47 % p = 0,547	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt.
Abbruch wegen UE ^f	Behandlungsperiode: RR 0,84 [0,67; 1,06] ^d 3,14 % vs. 3,72 % p = 0,143	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt.
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>c: Das Odds Ratio bietet bei geringen Ereigniszahlen eine gute Approximation des relativen Risikos. Daher werden bei Ereignisraten von ≤ 1 % die relativen Risiken in der oben genannten Methodik der Nutzenbewertung durch die geschätzten Peto Odds Ratio (zusammen mit ihren Konfidenzintervallen) ersetzt.</p> <p>d: Ergebnis der Meta-Analyse für Patienten mit elektiver Knie- bzw. Hüftgelenkersatzoperation.</p> <p>e: Einstufung in diese Endpunktkategorie, da der Anteil an Patienten mit einer proximalen – und damit schwereren – symptomatischen TVT ca. 59 % betrug.</p> <p>f: Dabei Erfassung von als TVT klassifizierten Ereignissen, Ergebnisse sind jedoch aufgrund der Datenlage interpretierbar.</p> <p>OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TVT: tiefe Beinvenenthrombose, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus</p>		

2.5.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 14 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 14: Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation: Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Positive Effekte	Negative Effekte
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (schwerwiegende / schwere Symptome: symptomatische TVT)	
TVT: tiefe Beinvenenthrombosen, UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau verbleibt ein positives Ergebnis zugunsten von Apixaban mit dem Ausmaß gering und der Wahrscheinlichkeit Beleg (symptomatische TVT). Eine Abwägungsentscheidung ist nicht erforderlich.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation einen Beleg für einen Zusatznutzen (Ausmaß gering) von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die Nutzenbewertung von Apixaban ergibt sich im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgender Überblick über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die relevanten Patientenpopulationen:

Tabelle 15: Apixaban: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit elektiver Kniegelenkersatzoperation	Enoxaparin	Kein Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban
Erwachsene Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation	Enoxaparin	Beleg für einen Zusatznutzen (Ausmaß gering) von Apixaban

Diese Gesamtbewertung weicht maßgeblich von der des pU ab. Der pU beanspruchte einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für beide Populationen.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

ADVANCE-2

1. Bristol-Myers Squibb. Study of an investigational drug for the prevention of thrombosis-related events following knee replacement surgery (ADVANCE-2) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.01.2011 [Zugriff: 01.03.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00452530>.
2. Bristol-Myers Squibb, Pfizer. A phase 3, randomized, double-blind, active-controlled (enoxaparin 40 mg QD), parallel group, multi-center study to evaluate the safety and efficacy of apixaban in subjects undergoing elective total knee replacement surgery: study CW185047; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2009.
3. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010; 375(9717): 807-815.

ADVANCE-3

1. Bristol-Myers Squibb. Study of an investigational drug for the prevention of thrombosis-related events following hip replacement surgery [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.09.2009 [Zugriff: 01.03.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00423319>.
2. Bristol-Myers Squibb, Pfizer. A phase 3, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group, multi-center study to evaluate the safety and efficacy of apixaban in subjects undergoing elective total hip replacement surgery (the Advance-3 study apixaban doses orally versus anticoagulation with injectable enoxaparin to prevent venous thromboembolism): study CV185035; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2009.
3. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010; 363(26): 2487-2498.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der pU benennt für das Anwendungsgebiet der Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen Enoxaparin in der hierfür zugelassenen Dosierung (= 1-mal tägliche subkutane Gabe von 40 mg) als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie diejenigen niedermolekularen Heparine (NMH), die zur peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei hohem thromboembolischem Risiko (z. B. orthopädische Chirurgie) zugelassen sind, bestimmt. Die Wirkstoffe sollten in den für den Schweregrad zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert werden.

Da es sich bei Enoxaparin um ein NMH handelt, das in dem beschriebenen Anwendungsgebiet angewendet werden kann, ist das Vorgehen des pU prinzipiell adäquat. Die Darstellung des pU im Dossier (Modul 3) erweckt allerdings den Eindruck, dass Enoxaparin in einer Dosis von 40 mg täglich als zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA bestimmt wurde. Die Öffnung des G-BA für alle zugelassenen NMH (s. o.) wurde seitens des pU in Modul 3 Abschnitt 3.1 des Dossiers nicht genannt. Zudem findet sich kein Hinweis darauf, dass die NMH-Gabe patientenindividuell optimiert werden soll.

Der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU wird seitens des Instituts dennoch gefolgt. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung. Im Rahmen der Bewertung ist jedoch zu prüfen, ob Enoxaparin in den eingeschlossenen Studien entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA, d. h. patientenindividuell optimiert, eingesetzt wurde.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Das Institut schließt sich weitgehend der vom pU gewählten Fragestellung bzw. den gewählten Einschlusskriterien an. Die Fragestellung des pU richtet sich auf Patientenpopulationen, die gemäß Zulassung für eine Behandlung mit Apixaban infrage kommen und gemäß Zulassung behandelt werden.

Das seitens des pU gewählte Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) umfasst alle erwachsenen Patienten, die sich einer elektiven Hüft- bzw. Kniegelenksersatzoperation unterziehen und einer VTE-Prophylaxe bedürfen. Zusätzlich schließt der pU jedoch in Kriterium E1 Patienten aus, die nicht bereit oder in der Lage waren, sich einer beidseitigen Phlebografie zu unterziehen. Begründet wird dies damit, dass eine beidseitige Phlebografie die Diagnostik der Wahl zum Nachweis einer tiefen Beinvenenthrombose ist. Gemäß diesem Einschlusskriterium wären seitens des pU Studien mit Patienten aus der Bewertung ausgeschlossen worden, die nicht bereit oder in der Lage waren, sich einer beidseitigen Phlebografie zu unterziehen. Diesem Kriterium des pU kann nicht gefolgt werden, insbesondere da auch bei solchen Patienten die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte aus Sicht des Instituts möglich ist. Die Phlebografie scheint zwar in klinischen Zulassungsstudien üblich zu sein, um insbesondere asymptomatische Beinvenenthrombosen zu erheben, dies ist aber aufgrund der radioaktiven Belastung und der Verabreichung von Kontrastmittel gerade bei symptomfreien Patienten ggf. kritisch zu sehen. Auch in der aktuellen AWMF-Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie“ wird angeführt, dass die Anwendung der Phlebografie nur unklaren Fällen vorbehalten bleiben sollte [7].

Der pU führt in der Fragestellung bzw. den Einschlusskriterien alle Endpunkte an, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Aus Sicht des Instituts sind einige dieser Endpunkte hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz detailliert zu überprüfen (z. B. kombinierte Endpunkte und insbesondere die Definitionen für VTE und TVT, siehe Abschnitt 2.7.2.2). Darüber hinaus wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei der Fragestellung seitens des pU nicht als Endpunkt berücksichtigt.

Unter dem Einschlusskriterium E6 wurde seitens des pU festgelegt, dass nur Studien mit einer empfohlenen Mindestprophylaxedauer entsprechend der AWMF-Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE)“ [8] berücksichtigt werden sollten:

- Kniegelenksersatz: 11 bis 14 Tage
- Hüftgelenksersatz: 28 bis 35 Tage

Für Apixaban sieht die Fachinformation bei Kniegelenksersatzoperationen 10 bis 14 Tage und für Hüftgelenksersatzoperationen 32 bis 38 Tage Behandlungsdauer vor [3]. Für Enoxaparin beschreibt die Fachinformation, dass die Behandlung so lange fortgesetzt werden sollte, wie ein erhöhtes Thromboembolierisiko besteht (insbesondere wenn der Patient immobilisiert ist). Im Mittel wird ein Zeitraum von 7 bis 10 Tagen nach der Operation angegeben [9]. Die seitens des pU gewählte Mindestdauer als Einschlusskriterium entspricht somit nicht den Fachinformationen. Besonders für Enoxaparin weicht die gewählte Behandlungsdauer bei Hüftgelenksersatzoperationen von 28 bis 35 Tagen deutlich nach oben ab. Aus Sicht des Instituts kann diesem Einschlusskriterium somit nicht gefolgt werden.

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die seitens des pU vorgenommene Einschränkung zu Einschlusskriterium E1, „Patienten, die bereit und in der Lage waren, sich einer beidseitigen Phlebografie zu unterziehen“, wird bei der Selektion des Studienpools nicht als einschränkendes Kriterium verwendet.
- Die seitens des pU gewählten Endpunkte sind hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz detailliert zu überprüfen und ggf. zu erweitern (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität, siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).
- Die seitens des pU gewählte Mindestprophylaxedauer wird bei der Selektion des Studienpools nicht als einschränkendes Kriterium verwendet.

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

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (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 (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der vom pU beschriebenen Methodik kann gefolgt werden. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

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

Bei der Darstellung der Methodik zur Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ist gemäß der Dossievorlage eine Liste der Patientencharakteristika und Endpunkte gefordert, zu denen Ergebnisse präsentiert werden. Der pU verweist bei den Patientencharakteristika nur darauf, dass es sich um Patienten mit der jeweiligen Indikation für eine elektive Hüft- oder Kniegelenksoperation handelt, die die Einschlusskriterien der Studie erfüllen, und verweist im Übrigen auf den Anhang-4F des Dossiers in Modul 4. Entsprechend fehlen methodische Angaben zu den nachfolgend im Abschnitt 4.3.1.2 (Ergebnisse) aufgeführten Patientencharakteristika. In diesem Abschnitt des Dossiers (4.3.1.2) werden für bestimmte Patientencharakteristika auch keine Ergebnisse präsentiert (z. B. BMI oder Risikofaktoren für eine VTE). Es fehlt jedoch eine Begründung dafür, warum diese Charakteristika für das Dossier nicht relevant sind und nicht dargestellt werden.

Des Weiteren präsentiert der pU eine Tabelle prädefinierter Studienendpunkte und macht Angaben zu deren Patientenrelevanz bzw. Aufnahme in die Bewertung (Tabelle 4-8, Modul 4). Da die Ergebnisdarstellung des pU im Dossier, Modul 4, der Endpunktauswahl an dieser Stelle (Tabelle und begründender Text) folgt, werden nachfolgend die Endpunkt-

entscheidungen des pU kommentiert, denen sich das Institut nicht anschließt. Eine detaillierte Übersicht zu den – auch anhand dieses Bewertungsschritts – in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkten ist Abschnitt 2.7.2.4.2 zu entnehmen.

Asymptomatische TVT

Den Ausführungen des pU zufolge, mit Verweis auf die AWMF-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie“ [7], stellen alle TVT einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da jede nachgewiesene TVT einer sofortigen Behandlung bedarf. Dies beinhaltet auch asymptomatische TVT, die anhand einer Phlebografie erfasst werden. Aus Sicht des Instituts sind asymptomatische TVT und damit alle Endpunkte, die asymptomatische TVT enthalten, nicht als patientenrelevant anzusehen, da sie nicht die Kriterien der Patientenrelevanz gemäß AM-NutzenV erfüllen [10]. Es handelt sich hierbei um Endpunkte, die im „normalen“ Versorgungsalltag (ohne standardmäßige Phlebografie) gar nicht erkannt würden. Aus Sicht des Instituts handelt es sich bei asymptomatischen TVT um einen potenziellen Surrogatparameter für patientenrelevante thromboembolische Komplikationen; es wurden jedoch seitens des pU keine hinreichenden Angaben zur Validierung gemacht. In der vom pU zitierten AWMF-Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie“ [8] findet sich folgender Hinweis: „Zwar sind phlebographisch oder dopplersonographisch nachgewiesene Venenthrombosen nicht notwendigerweise von klinischer Bedeutung, sie können aber als valider Surrogatparameter gewertet werden“. Zur Begründung dieser Aussage wird in der AWMF-Leitlinie die Publikation Sonaglia 2001 [11] angeführt. Die Grundlage für die Validität dieser Surrogatparameter erschließt sich aus der von der AWMF-Leitlinie zitierten Textstelle allerdings nicht. So wird seitens Sonaglia 2001 [11] u. a. aufgeführt, dass nicht bekannt ist, ob durch eine Phlebografie detektierte TVT den klinischen Verlauf und die Lebensqualität von Patienten beeinflussen und ob diese Patienten behandelt werden müssen. Weiterhin heißt es in Sonaglia 2001, dass die Ergebnisse der von den Autoren beschriebenen Studien zusammenfassend eine hohe Inzidenz von spät mit der Phlebografie detektierten TVT (besonders hoch in den Placebogruppen) und eine niedrige Inzidenz von klinisch offensichtlichen VTE zeigen. Die Autoren schlussfolgern, dass Vergleiche neuer Arzneimittel mit dem Goldstandard vorrangig symptomatische Endpunkte heranziehen sollten. Für das Institut ist nicht ersichtlich, wie sich aus diesen Angaben eine Validität des Surrogats „asymptomatische TVT“ ableiten lässt. Unterstützt wird die Annahme einer unklaren Validierung auch durch weitere Publikationen, die darstellen, dass eine Validierung „asymptomatischer TVT“ als Surrogatendpunkt trotz Korrelation mit klinischen Ereignissen noch etabliert werden muss [12] bzw. dass die Ergebnisse klinischer Studien hinsichtlich asymptomatischer und symptomatischer Ereignisse widersprüchlich sind [13].

Symptomatische TVT

„Symptomatische TVT“ wurden seitens des pU zwar genannt, aber nicht gesondert in die Bewertung eingeschlossen. Begründet wurde dies damit, dass es sich um eine Teilmenge des Endpunktes „alle TVT“ handelt. Wie oben beschrieben sieht das Institut den Endpunkt „alle

TVT“ nicht als valide an, da er auch „asymptomatische TVT“ beinhaltet. Symptomatische TVT stellen daher einen eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Kombinationsendpunkte „alle VTE, Gesamtmortalität“ und „schwere VTE, VTE-bezogener Tod“

Auch diese vom pU herangezogenen Endpunkte beinhalten „asymptomatische TVT“. Zudem ist bei den beiden vorgelegten Kombinationsendpunkten zu berücksichtigen, dass ein Ungleichgewicht bzgl. der Schwere der enthaltenen Einzelkomponenten vorliegt (asymptomatische TVT vs. Mortalität). Zusammenfassend sind diese Kombinationsendpunkte aus Sicht des Instituts nicht für die Bewertung heranzuziehen. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass weder in Modul 1 bis 4 des Dossiers noch in den zugehörigen Studienberichten der seitens des Instituts als sinnvoll erachtete kombinierte Endpunkt „symptomatische TVT und Lungenembolien“ berichtet wird.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde seitens des pU nicht als patientenrelevanter Endpunkt aufgeführt.

Blutungen

Der pU schließt nur größere Blutungen als patientenrelevanten Endpunkt in die Bewertung ein. Klinisch relevante nicht größere Blutungen und die in den Studienberichten ausgewerteten unerwünschten Blutungsereignisse wurden nicht berücksichtigt. Begründet wird dies seitens des pU teils damit, dass es schwierig sei, ohne Placebo-Gruppe zuzuordnen, ob diese Blutungen operationsbedingt oder durch das eingesetzte Medikament verursacht oder verstärkt wurden. Außerdem seien alle geringergradigen Blutungen in der Kategorie „alle unerwünschten Ereignisse“ erfasst. Diesem Argument kann das Institut nicht folgen, da das Basisrisiko einer operationsbedingten Blutung ohne Placebo-Gruppe zwar nicht bekannt ist, durch die Randomisierung aber davon ausgegangen werden kann, dass es diesbezüglich keinen relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gibt.

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

Der pU schließt die Gesamtraten UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE in die Bewertung ein. Dem kann zwar prinzipiell gefolgt werden, eine weitere Prüfung des Instituts zu diesen Endpunkten ergab jedoch, dass TVT bei der Auswertung dieser Endpunkte mitberücksichtigt wurden. Aus Sicht des Instituts ist es – abweichend von den Darstellungen des pU – notwendig, die jeweils beinhalteten TVT-Ereignisse darzustellen und bei der Interpretation der Ergebnisse zu diesen Endpunkten zu berücksichtigen. Dies gilt umso mehr, da die Vorgabe, eine Phlebografie auch ohne TVT-Symptomatik durchzuführen, auch die Rate der als UE erhobenen TVT beeinflusst hat.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.2):

- Die vom pU aufgeführten Endpunkte, die „asymptomatische TVT“ beinhalten, werden im Rahmen der Nutzenbewertung wegen fehlender Validität nicht berücksichtigt. Dies betrifft die kombinierten Endpunkte „alle VTE / Gesamtmortalität“ und „schwere VTE / VTE bezogener Tod“ sowie die Endpunkte „alle TVT“ und „schwere TVT“.
- Der vom pU zwar aufgeführte, aber nicht in die Bewertung aufgenommene Endpunkt „symptomatische TVT“ wird bei der Bewertung durch das Institut als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt. Die einzeln ausgewerteten Lokalisationen (distal vs. proximal) der symptomatischen TVT werden dabei ergänzend dargestellt, auch zur Einschätzung des Schweregrads der aufgetretenen TVT.
- Die Auswahl der Endpunkte wird um klinisch relevante nicht größere Blutungen und als unerwünschte Ereignisse erfasste Blutungen erweitert.
- Die Interpretation der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE und Therapieabbrüche erfolgt unter Betrachtung der Ergebnisse zu den als TVT klassifizierten Ereignissen dieser 3 Endpunkte.

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

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmotifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Im Ergebnisteil des Dossiers, Modul 4, wurden seitens des pU 2 einzuschließende Studien identifiziert (ADVANCE-2 und -3). Der pU argumentiert im hier kommentierten Methodikteil zu Meta-Analysen, dass die Zusammenführung der beiden Studien aufgrund der unterschiedlichen Patientenkollektive (elektiver Hüft- bzw. Kniegelenkersatz) nicht sinnvoll sei. Er führt hierzu beispielsweise an, dass die Patientenkollektive deutlich unterschiedlich lang behandelt wurden und sich hinsichtlich ihres VTE-Risikos unterschieden, sodass mit einer großen Heterogenität zu rechnen sei. Entsprechend wurden seitens des pU keine Meta-Analysen durchgeführt, sodass keine Angaben im Dossier zur Methodik der Erstellung von Meta-Analysen enthalten sind.

Das Institut kann dieser Argumentation nicht folgen. Aus Sicht des Instituts ist eine primäre Zusammenfassung der Daten dieser 2 Patientenkollektive möglich. Dies entspricht zudem auch dem Vorgehen des pU bei der Selektion des Studienpools (ein zusammengefasstes Einschlusskriterium zur Population für beide Patientenkollektive). Dass ggf. mit großer Heterogenität zu rechnen sei, schließt aus Sicht des Instituts eine Untersuchung der

tatsächlich vorliegenden Heterogenität nicht aus. Bei tatsächlich vorliegender Heterogenität können die unterschiedlichen Patientenkollektive endpunktbezogen untersucht werden und eine getrennte Bewertung notwendig machen. Auch laut Fachinformation [3] ist das zusammengefasste Anwendungsgebiet von Apixaban die „Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen“.

Der pU verwendet das relative Risiko als Effektmaß und gibt im Fall von auftretenden Nullzellen an, dass der Effekt nicht berechenbar sei. Das Institut sieht jedoch im Fall sehr geringer Ereigniszahlen ($\leq 1\%$) das Peto-OR als geeigneteres Effektmaß an [14]. Darüber hinaus wird üblicherweise bei nur selten auftretenden Nullzellen ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert, um die Berechnung des relativen Risikos zu ermöglichen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die beiden Patientenkollektive (elektiver Hüft- bzw. Kniegelenksersatz) werden primär gemeinsam ausgewertet und die Ergebnisse ggf. metaanalytisch zusammengefasst. Bedeutsame Heterogenität bedarf der endpunktbezogenen Diskussion.
- Bei sehr niedrigen Ereigniszahlen ($\leq 1\%$) wird das Peto-OR verwendet. Andernfalls wird bei seltenem Auftreten von Nullzellen ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert, um die Berechnung des relativen Risikos zu ermöglichen.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.4 allgemeine Angaben dazu, welche Methodik zur Erstellung von Sensitivitätsanalysen eingesetzt wurde.

Der pU beurteilt eine Sensitivitätsanalyse zur Beurteilung der Robustheit hinsichtlich methodischer Faktoren als unnötig, da keine Meta-Analyse durchgeführt und die Einstufung des Verzerrungspotenzials in beiden Studien als niedrig bewertet worden ist.

Um einen potenziellen Einfluss von fehlenden oder nicht auswertbaren Phlebogrammen auf das Gesamtergebnis zu untersuchen, werden dagegen Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dies betrifft Endpunkte, die auch asymptomatische TVT beinhalten. Wie zuvor dargelegt werden Endpunkte, die asymptomatische TVT beinhalten, nicht berücksichtigt. Daher erfolgt keine Bewertung dieser Sensitivitätsanalysen seitens des Instituts.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.5 keine Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde.

Die Nichtdurchführung von Subgruppenanalysen bzgl. der Krankheitsschwere bzw. des Krankheitsstadiums für alle durch den pU als patientenrelevant identifizierte Endpunkte wird nachvollziehbar begründet. Für den Endpunkt „alle VTE + Gesamtmortalität“ werden Subgruppenanalysen bezüglich prädefinierter Subgruppen der eingeschlossenen Studien definiert. Eine Begründung für die Auswahl des Merkmals Gewicht statt des BMI für Subgruppenanalysen fehlt jedoch, obwohl in den Studien Subgruppenanalysen nach BMI und nicht nach Körpergewicht vorab geplant waren.

Für die übrigen Endpunkte werden die Subgruppenanalysen nur für Alter und Geschlecht durchgeführt. Das Institut kann dieser Argumentation nicht folgen, da auch das Körpergewicht bzw. der BMI als relevante Subgruppe angesehen wird.

Die Anwendung von Trennpunkten zur Bildung von Subgruppen bei quantitativen Merkmalen entspricht dem Vorgehen in den eingeschlossenen Studien, wo diese vorab festgelegt wurden, wird aber nicht weiter begründet.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Das Institut erachtet folgende Subgruppenmerkmale als relevant für die Bewertung: Alter, Geschlecht und BMI. Eine Prüfung der Verfügbarkeit dieser Analysen für die seitens des Instituts als relevant erachteten Endpunkte wird bei der Kommentierung der Ergebnisse (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2) berücksichtigt.

Indirekte Vergleiche

Es wurden seitens des pU keine indirekten Vergleiche durchgeführt. Die Beschreibung einer entsprechenden Methodik ist somit entbehrlich.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Bibliografische Literaturrecherche

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

Studienregister

Die laut Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde vom pU durchgeführt.

Bei der Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich folgende Mängel:

- Aus der Beschreibung der Studienselektion in Abschnitt 4.2.3.4, Modul 4 geht nicht eindeutig hervor, dass das Screening von 2 Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.
- Es ergaben sich Inkonsistenzen bei der Dokumentation der relevanten Studien aus der Suche in Studienregistern (Modul 4, Tabelle 4-14) und dem resultierenden Studienpool (Modul 4, Tabelle 4-15). So wurden durch den pU in Modul 4, Tabelle 4-14 auch nicht relevante (d. h. nicht den Einschlusskriterien entsprechenden) Studien aufgeführt (z. B. ADVANCE-1, APPRAISE-1). Des Weiteren fehlen in Modul 4, Tabelle 4-15 die Zitate der Studienregistereinträge und der Studienberichte.
- Darüber hinaus finden sich Inkonsistenzen in den Angaben des pU im Anhang 4-C, Tabelle 4-6 und Abschnitt 4.3.1.1.4 zur Selektion bzw. den Ausschlussgründen der Studienregistereinträge. So entspricht das Selektionskriterium „Studie von BMS oder Pfizer gesponsert“ (Abschnitt 4.3.1.1.4) nicht den in Modul 4, Tabelle 4-6 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Dieses Selektionskriterium ist aus Sicht des Instituts darüber hinaus inadäquat.
- Die Suche im EU-Register (EU-CTR) weist in der Darstellung der Strategie einen Fehler auf. Die dargestellte Suchstrategie ist inkonsistent mit den Angaben zur Suchsyntax im Screenshot auf Seite 167, Modul 4. Eine Suche mit der dargestellten Suchstrategie ist darüber hinaus in diesem Studienregister nicht möglich und würde keine Treffer erzielen.

Aufgrund der identifizierten Mängel und zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools wurde seitens des Instituts eine Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov, dem BMS-Studienregister „Clinical Trials Disclosure“ sowie dem ICTRP Search Portal durchgeführt. Aufgrund von technischen Limitationen des EU-Registers EU-CTR (insbesondere eine Suche mit Schlüsselwörtern ist nicht möglich [15]) wurde dieses nicht durchsucht.

Zu weiteren inhaltlichen Mängeln der Studienselektion und Konsequenzen für die Nutzenbewertung siehe Abschnitt 2.7.2.3.2.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der seitens des pU dargestellte Studienpool enthält insgesamt 2 Studien (ADVANCE-2 und ADVANCE-3). Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.1 ausgeführt, basiert dieser Studienpool jedoch auf inadäquaten Einschlusskriterien zur Population (nur Patienten, die bereit waren, sich einer beidseitigen Phlebografie zu unterziehen) und Mindestprophylaxedauer und war zu überprüfen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Aufgrund der zu bemängelnden Einschlusskriterien war – neben der Notwendigkeit durch Mängel der Informationsbeschaffung an sich (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1) – eine Überprüfung der Informationsbeschaffung durch das Institut notwendig, um seitens des pU gegebenenfalls nicht eingeschlossene Studien zu identifizieren. Daraus ergaben sich jedoch keine weiteren einzuschließenden Studien mit Apixaban.

Das Ergebnis der Überprüfung ergab somit keine Abweichung vom im Dossier des pU dargestellten Studienpool.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anmerkung: In den Kommentaren dieses Abschnittes wird eine Beschränkung der Nutzenbewertung auf bestimmte Endpunkte hergeleitet. Einige der weiteren Kommentierungen in diesem Abschnitt beziehen sich nachfolgend nur noch auf die Studien und Endpunkte, die für die Nutzenbewertung als relevant erachtet wurden.

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

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

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

Optimierte Enoxaparin-Therapie

Aus dem vorherigen Bewertungsabschnitt 2.7.1 ergab sich für diesen Abschnitt die Anforderung zu prüfen, ob Enoxaparin in den eingeschlossenen Studien entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA patientenindividuell optimiert eingesetzt wurde. Aus den Angaben des pU zur Behandlungsdauer (Behandlungsperiode) für die beiden eingeschlossenen Studien ist nicht ersichtlich, dass eine patientenindividuell optimierte Behandlung mit Enoxaparin durchgeführt wurde. Für die

ADVANCE-2-Studie bei Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation deckt sich die in der Studie vorgesehene Behandlungsdauer mit Enoxaparin (11 ± 2 Tage) jedoch weitgehend mit der in der Fachinformation [9] empfohlenen Behandlungsdauer für die peri- und postoperative Thromboseprophylaxe (im Mittel 7 bis 10 Tage nach der Operation). Bei der ADVANCE-3-Studie (Patienten mit einer elektiven Hüftgelenksoperation) liegt die Behandlungsdauer bei 35 ± 3 Tagen, welches sich so zunächst nicht im Einklang mit der Fachinformation befindet. Der pU verweist hinsichtlich des Patientenkollektivs mit einer Hüft-OP auf Leitlinien, die eine Behandlung von bis zu max. 5 Wochen (35 Tage) vorsehen. Aus Sicht des Instituts ergibt sich bei der Betrachtung verschiedener Leitlinien zum Thema jedoch kein einheitliches Bild. In der AWMF-Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie“ [8] wird für Patienten mit einer Hüft-OP eine Behandlung von 4 bis 5 Wochen empfohlen und diese Patienten werden generell in eine Hochrisikogruppe eingestuft. Eine weitere Stratifizierung der Behandlung z. B. nach Lebensalter ist laut Leitlinie nicht notwendig. Demgegenüber wird in der ACCP-Leitlinie [16] für Hochrisikopatienten eine Prophylaxe über 10 Tage hinaus bis zu 35 Tagen empfohlen. Allerdings verweist diese Leitlinie darauf, dass noch unklar ist, welche Patienten zur Hochrisikogruppe gehören. Mögliche Faktoren für ein höheres Risiko könnten z. B. eine verzögerte Mobilisierung oder das Auftreten von VTE in der Anamnese sein. Prinzipiell ist somit aus Sicht des Instituts – insbesondere bei einer patientenindividuellen Optimierung – davon auszugehen, dass auch für Patienten nach einer Hüftgelenksersatzoperation weniger als 5 Wochen Behandlung möglich und ggf. sinnvoll sind (entsprechende individuelle Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie). Dies ist bei der Ergebnisinterpretation der ADVANCE-3-Studie zu beachten, da in dieser Studie möglicherweise nicht alle Patienten eine optimierte Therapie erhielten.

Behandlungsperioden

Bei der Beschreibung des Studiendesigns seitens des pU wird für beide in die Bewertung eingeschlossenen Studien nach der Behandlungsperiode eine Nachbehandlungsperiode von jeweils 60 Tagen beschrieben. In der Tabelle 4 bis 18 des Moduls 4 (Charakterisierung der eingeschlossenen Studien) wird bei der Studiendauer nur die Behandlungsperiode angegeben und die Nachbehandlungsperiode nicht berücksichtigt. Details über die Nachbehandlungsperiode werden nicht angegeben. Entsprechend fehlen Angaben zu der Anzahl an Patienten, die nach der Behandlungsperiode die Studie abgebrochen haben bzw. in die Nachbehandlungsperiode aufgenommen wurden etc. Aus Sicht des Instituts ist nicht nachvollziehbar, warum diese Angaben in Modul 4 fehlen, da es sich bei der Nachbehandlungsperiode um eine für klinische Studien typische Beobachtungsphase handelt, in der patientenrelevante Endpunkte erhoben werden. Eine Betrachtung der Daten zur gesamten Studiendauer wäre aus Sicht des Instituts angezeigt. Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die Nutzenbewertung wurden die in Modul 4 teils fehlenden Daten zur Charakterisierung der Intervention bzw. Studienpopulation aus Modul 5 des Dossiers ergänzt (siehe Abschnitt 2.3.2).
- Bei der Bewertung der Ergebnisse der ADVANCE-3-Studie muss der Einfluss der ggf. nicht patientenindividuell optimierten (zu langen) Enoxaparintherapie berücksichtigt werden.
- Die Datenverfügbarkeit für die verschiedenen Behandlungsphasen – im Folgenden benannt als Behandlungsperiode, Nachbehandlungsperiode und Gesamtperiode – wird geprüft und anhand der vorhandenen Datenlage werden Schlussfolgerungen gezogen. Dies gilt sowohl für Informationen zu Patientencharakteristika als auch für Daten zu Endpunkten.

Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.3.1, 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.10, Anhang 4-F, 4-G) des Dossiers.

Die in Modul 4, Anhang 4-F beschriebene Methodik der eingeschlossenen Studien ist im Wesentlichen vollständig und nachvollziehbar beschrieben.

Da das Institut die vom pU betrachteten Endpunkte, die asymptomatische TVT beinhalten, nicht für die Nutzenbewertung herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.2.2), erfolgt an dieser Stelle keine Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte.

Für die übrigen Endpunkte ist die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene seitens des pU vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung kann gefolgt werden. Des Weiteren hat das Institut jedoch – über die vom pU dargestellten Endpunkte hinaus – weitere Endpunkte für die Bewertung herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.2.2 und den nachfolgenden Abschnitt 2.7.2.4.2).

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die seitens des Instituts für die Nutzenbewertung zusätzlich herangezogenen Endpunkte wurde das Verzerrungspotenzial seitens des Instituts nachträglich bewertet.

2.7.2.4.2 Ergebnisse

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

Berücksichtigte Endpunkte

Bereits im vorangegangenen Abschnitt 2.7.2.2 wurden Aspekte der Validität bzw. Relevanz der seitens des pU dargestellten Endpunkte präsentiert. Es erfolgte eine Darstellung der

daraufhin seitens des Instituts als relevant bzw. nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung anzusehenden Endpunkte. Die inhaltliche Argumentation soll an dieser Stelle nicht wiederholt werden. Im Folgenden werden jedoch – im Sinne einer Gesamtübersicht – alle im Dossier (Modul 4) seitens des pU dargestellten Endpunkte gelistet, ihr Einschluss / Nichteinschluss in diese Nutzenbewertung dargelegt und seitens des Instituts zusätzlich aufgenommene Endpunkte präsentiert. Nachfolgend werden diejenigen Endpunkte gelistet, die vom pU als patientenrelevant bezeichnet und die auch in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden:

- Gesamtmortalität
- Lungenembolie
- Größere Blutungen
- Gesamtraten UE
- Gesamtraten SUE
- Therapieabbrüche wegen UE

Für die Endpunkte UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE erfolgte dabei die Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung dessen, dass als TVT klassifizierte Ereignisse mit erfasst wurden.

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

- Symptomatische TVT (symptomatische distale und proximale TVT)
- Klinisch relevante nicht größere Blutungen
- Kombination: größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen
- UE-Blutungen
- SUE-Blutungen

Im Abschnitt 4.3.1.3.1.7, Modul 4 des Dossiers, berichtet der pU den Endpunkt größere Blutungen. In diesem Abschnitt hat der pU zusätzlich in Tabelle 4-44 und 4-45 weitere Blutungsendpunkte aus der Fachinformation von Apixaban [3] dargestellt (u. a. den kombinierten Blutungsendpunkt größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen). Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials oder Berechnung von Effektschätzern wird für diese Endpunkte allerdings nicht durchgeführt. Warum diese Ergebnisse zwar an dieser Stelle berichtet werden, aber keine Einbindung in die Bewertung erfolgt, ist aus den Darlegungen des pU nicht begründet.

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

- Kombiniertes Endpunkt: alle VTE und Gesamtmortalität
- Kombiniertes Endpunkt: schwere VTE und VTE-bezogener Tod
- Schwere TVT
- Alle TVT

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Aus dem vorherigen Bewertungsabschnitt 2.7.2.2 ergab sich für diesen Abschnitt die Anforderung, die Verfügbarkeit von Subgruppenanalysen zu den seitens des Instituts als relevant erachteten Merkmalen (Alter, Geschlecht und BMI) für alle eingeschlossenen Endpunkte zu prüfen. Eine Sichtung der Dokumente aus Modul 5 ergab, dass in den eingeschlossenen Studien für einige Endpunkte eine Reihe von prädefinierten Subgruppenanalysen durchgeführt wurde. Im Dossier, Modul 4, präsentiert der pU für den Endpunkt VTE + Gesamtmortalität Subgruppenanalysen zu Alter, Geschlecht, Frauen und Alter, ethnische Zugehörigkeit, geografische Region, Gewicht, Nierenfunktionseinschränkung und Anzahl der Risikofaktoren. Für alle weiteren vom pU berücksichtigten Endpunkte (Gesamtmortalität, schwere VTE + VTE-bezogener Tod, Lungenembolie, alle TVT, schwere TVT, größere Blutungen, Gesamtrate UE und SUE sowie Abbruch der Medikation wegen UE) wurden jeweils Alter und Geschlecht als Subgruppen berücksichtigt. Im Abgleich mit Modul 5 bleibt hierbei z. B. unklar, warum der pU von der geplanten Analyse des BMI als Subgruppenmerkmal abweicht, das Körpergewicht anstelle dessen verwendet und dies auch nur für den Endpunkt alle VTE + Gesamtmortalität berichtet.

Ausgehend von diesen Erkenntnissen wurde für die Nutzenbewertung nach weiteren Subgruppendaten zu den seitens des Instituts als relevant erachteten Merkmalen gesucht, z. B. auch für weitere als relevant eingestufte Endpunkte, und diese wenn möglich in die Gesamtbetrachtung einbezogen.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

- Einschätzung der Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte: Dieser Bewertungsschritt erbrachte folgende für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte:
 - Mortalität
 - Lungenembolie
 - Symptomatische TVT (symptomatische distale und proximale TVT, zusätzlich eingeschlossen)
 - Kombination: größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen (zusätzlich eingeschlossen)
 - Größere Blutungen
 - Klinisch relevante nicht größere Blutungen (zusätzlich eingeschlossen)
 - UE – Blutungen (zusätzlich eingeschlossen)

- SUE – Blutungen (zusätzlich eingeschlossen)
 - Gesamtrate UE (unter Berücksichtigung dessen, dass als TVT klassifizierte Ereignisse mit erfasst wurden)
 - Gesamtrate SUE (unter Berücksichtigung dessen, dass als TVT klassifizierte Ereignisse mit erfasst wurden)
 - Therapieabbrüche wegen UE (unter Berücksichtigung dessen, dass als TVT klassifizierte Ereignisse mit erfasst wurden)
- Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.4.1 dieses Berichts und weiter oben ausgeführt, ist die Nachbehandlungsperiode der Studien aus Sicht des Instituts relevant. Es werden Daten der Behandlungsperiode, Nachbehandlungsperiode und Gesamtperiode – soweit verfügbar – extrahiert, um ein umfassendes Bild zu erhalten. Dabei wird ggf. zusätzlich betrachtet, inwieweit die Ergebnisse der Nachbehandlungsperiode bzw. Gesamtperiode, z. B. durch die Therapie von TVT nach Durchführung der Phlebografie, am Ende der Behandlungsperiode beeinflusst wurden.
 - Die beiden Patientenkollektive (elektiver Hüft- bzw. Kniegelenksersatz) werden metaanalytisch zusammengefasst. Bei bedeutsamer endpunktbezogener Heterogenität werden die jeweiligen Ergebnisse für die Patientenpopulationen mit elektiver Knie- bzw. Hüftgelenksersatzoperation getrennt dargestellt.
 - Bei Patienten mit einer elektiven Hüftgelenksersatzoperation wird die mögliche Beeinträchtigung der Nutzen- und Schadensendpunkte durch die relativ lange Behandlungsdauer mit Enoxaparin bei der Bewertung der Ergebnisse ggf. berücksichtigt. Dies ist aufgrund der metaanalytischen Zusammenfassung insbesondere bei Heterogenität zwischen den Studien geboten.
 - Aufgrund der teils lückenhaften Datenlage zu Subgruppenanalysen werden vom Institut Subgruppenanalysen zu den als relevant erachteten Endpunkten und Merkmalen extrahiert, ggf. berechnet und präsentiert.

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

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

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

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

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

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

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können Kategorien wie Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik, welche das Institut zur Ableitung dieser Kategorien anwendet, ist in den Methoden des Instituts beschrieben [10].

Das Vorgehen des pU in Abschnitt 4.4.1 des Dossiers ist zunächst mit diesen Methoden vereinbar. Die vom pU gelieferten Studien werden auf Basis eines niedrigen Verzerrungspotenzials, der Evidenzstufe 1b und der Validität der Endpunkte seitens des pU als hoch aussagekräftig beurteilt. Dieser Einschätzung kann seitens des Instituts gefolgt werden.

Um aus den vorgelegten Daten einen Beleg für einen Zusatznutzen ableiten zu können, besteht die Anforderung, dass regelhaft mindestens 2 Studien mit konsistenten Ergebnissen (gleichgerichtete Effekte) zu einer Fragestellung vorhanden sind.

Für die Fragestellung nach dem Zusatznutzen von Apixaban bei Patienten mit elektiver Knie- oder Hüftgelenksoperation kann der Einschätzung des pU je nach konkreter Datenlage gefolgt werden, da 2 Studien (ADVANCE-2 und ADVANCE-3) im Rahmen von Meta-Analysen in die gemeinsame Bewertung eingeschlossen wurden. Wie bereits angemerkt weicht das metaanalytische Vorgehen des Instituts jedoch vom Vorgehen des pU ab. Der pU leitete ohne die Durchführung von Meta-Analysen Belege ab. Dieser Sichtweise folgt das Institut nicht.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Aufgrund der 2 eingeschlossenen Studien mit hoher Ergebnissicherheit ist im Rahmen der durchgeführten Meta-Analysen für die vom Institut berücksichtigten Endpunkte grundsätzlich die Ableitung von Belegen für z. B. einen Zusatznutzen möglich.
- Bei auftretender endpunktbezogener Heterogenität zwischen den untersuchten Studien ist grundsätzlich die Ableitung von Hinweisen auf z. B. einen Zusatznutzen möglich.

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

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

Der pU beansprucht in der Zusammenschau einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Zielpopulation. Diese Bewertung basiert aus Sicht des pU:

- auf der Auswertung von insgesamt 4 vom pU als patientenrelevant eingeschlossenen Endpunkten (alle VTE + Gesamtmortalität, schwere VTE + VTE-bezogener Tod, alle TVT sowie schwere TVT), die einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Apixaban gegenüber Enoxaparin zeigten,
- auf einem Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt UE insgesamt,
- auf einem Anhaltspunkt für einen erheblichen bzw. geringen Zusatznutzen für die Endpunkte heparin-induzierte Thrombozytopenie bzw. Injektionshämatome, Nadelstichverletzungen,
- auf fehlenden Anhaltspunkten, Hinweisen oder Belegen für einen geringeren Nutzen oder größeren Schaden von Apixaban.

Laut pU ergab sich aus den Subgruppenanalysen keine Patientengruppe, die deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Apixaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie profitiert.

Diese Zusammenfassung der Aussagen des pU basiert auf den seitens des pU getroffenen Entscheidungen zum Einschluss von Endpunkten, der Bewertung der Daten etc., welche bereits in den vorangegangenen Abschnitten dieses Berichts kommentiert wurden. Hinsichtlich der aufgeführten Endpunkte heparin-induzierte Thrombozytopenie bzw. Injektionshämatome, Nadelstichverletzungen, ist jedoch anzumerken, dass diese in Abschnitt 4.4.2, Modul 4 des Dossiers zum ersten Mal vom pU aufgeführt und vorab nicht als patientenrelevante Endpunkte definiert wurden. Aus Sicht des Instituts sind diese Endpunkte nicht für die Nutzenbewertung heranzuziehen, da keine systematische Datenaufarbeitung seitens des pU vorgelegt wurde.

Aus den vorangehenden Abschnitten und Kommentaren zum Dossier (hauptsächlich Abschnitte 2.7.1, 2.7.2.2, 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.2) ergeben sich somit maßgebliche Konsequenzen und Abweichungen in der Einschätzung des Zusatznutzens seitens des Instituts, welche hier erneut aufgeführt, jedoch nicht erneut begründet werden.

- Für die Nutzenbewertung von Apixaban werden seitens des Instituts Daten zur Patientenpopulation mit elektiver Knie- bzw. Hüftgelenksersatzoperation gemeinsam

herangezogen und primär metaanalytisch zusammengefasst. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist Enoxaparin (patientenindividuell optimiert).

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

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

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

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

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

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten, beschreibt aber nicht, warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Der vom pU berichtete Surrogatendpunkt „asymptomatische TVT“ wird im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Dies gilt entsprechend für alle Endpunkte, in denen „asymptomatische TVT“ als Einzelkomponente enthalten sind.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Als Zielpopulation werden fach- und gebrauchsinformationskonform die Patienten angegeben, bei denen nach einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkserersatzoperation eine Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) indiziert ist. Das Arzneimittel ist nur für erwachsene Patienten zugelassen. Überwiegend über 60-Jährige unterziehen sich dem Eingriff einer elektiven Implantation einer Hüft- bzw. Kniegelenksendoprothese.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU begründet den therapeutischen Bedarf folgendermaßen: (1) Die sogenannte heparin-induzierte Thrombopenie (HIT) Typ II, die antikörpervermittelte Reaktion auf niedermolekulares bzw. unfraktioniertes Heparin, tritt mit dem neuen Wirkstoff Apixaban nicht auf. (2) Apixaban als orale Therapieform hat Vorteile, indem sowohl bei den Patienten als auch beim Personal Nadelstiche vermieden werden. (3) Personen, die Angst vor Spritzen haben, bleiben auch in der ambulanten Phase therapietreu.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

Der pU stützt seine Angaben auf die Daten des Qualitätsberichts der stationären und ambulanten Versorgung des AQUA-Instituts [17]. Zu den aus dieser Quelle entnommenen Daten trifft er die Annahme, dass 12,5 % der Hüftendotalprothesen als nicht elektive Eingriffe bei der Erstimplantation vorgenommen werden. Dann kommt er einschließlich der Endoprothesen- und Komponentenwechsel auf 163 000 elektive Eingriffe an der Hüfte und 159 000 elektive Eingriffe am Knie per annum. Das Institut kann dem pU allerdings nicht folgen, wenn er einen Abzug für nicht elektive Eingriffe an der Hüfte veranschlagt, da dies im Widerspruch zu den Angaben des AQUA-Instituts 2010 [17] steht (S. 133): „Erstimplantationen von nicht frakturbedingten Endoprothesen der Hüfte bei Patienten ab 20 Jahren“. Das Institut nimmt an, dass die Eingriffe auf Grundlage von Arthrose als elektiv anzusehen sind.

Aus dem ebenfalls herangezogenen Barmer GEK Report Krankenhaus 2010 [18] ergibt sich zum Anteil der elektiven Operation unter allen Hüftgelenkserersatzoperationen: „Nach Hochrechnung der vorliegenden Daten der ehemaligen GEK auf die bundesdeutsche Bevölkerung werden jährlich insgesamt etwa 210 000 Erstimplantationen am Hüftgelenk (OPS 5820) sowie 175 000 am Kniegelenk durchgeführt. Zusätzlich wurden etwa 30 000 Revisionsoperation am Hüftgelenk und 23 000 Revisionsoperationen am Kniegelenk

erbracht.“ Ein Achtel der Eingriffe mit OPS 5-820 wird wegen einer Femurfraktur operativ versorgt und gilt so nicht als elektiv. Sonstige Eingriffe werden vom pU als nicht elektiv angenommen.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Das Institut zieht im Folgenden beide zuvor genannten Datenquellen AQUA-Institut [17] und Barmer GEK Report Krankenhaus 2010 [18] zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation heran. Damit ergibt sich für die elektiven Hüft- und Kniegelenksersatzoperationen eine Zielpopulation jeweils 183 000 und 159 000 nach AQUA-Institut und jeweils 214 000 198 000 nach Barmer GEK. Insgesamt liegt die Anzahl der elektiven Eingriffe an beiden Gelenken in Deutschland demnach zwischen 342 000 und 412 000. Übertragen auf die GKV-Population von 85 % der Gesamtbevölkerung, wie der pU angenommen hat, sind es 291 000 bis 350 000 Eingriffe an Hüfte oder Knie unter den GKV-Patienten. In diesem Zusammenhang ist zu anzufragen, dass die herangezogenen Daten aus Barmer GEK Report 2010 (höhere Zahlen im jeweiligen Gebiet) eine Überschätzung sein könnten; dagegen sind die Daten vom AQUA-Institut (niedrigere Zahlen im jeweiligen Gebiet) realitätsnäher.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU nimmt aufgrund der zunehmenden Zahl an Eingriffen auch für die nächsten 5 Jahre einen weiteren Anstieg der Versorgung mit Hüft- und Kniegelenksersatz an. Er setzt eine durchschnittliche jährliche Steigerung um 3000 Hüftgelenksersatzoperationen und 5000 Kniegelenksersatzoperationen in der gesamten Bevölkerung an. Diese Steigerungsrate könnte angesichts nicht veränderter Operationszahlen zwischen 2009 und 2010 zu hoch sein.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Der pU geht davon aus, dass die gesamte Zielpopulation von dem von ihm reklamierten beträchtlichen Zusatznutzen profitiert. Das Ergebnis der Nutzenbewertung erbrachte 2 Patientengruppen, für die unterschiedliche Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens zu treffen sind: erwachsene Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation und erwachsene Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation (siehe Abschnitt 2.5).

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU folgt für Apixaban den Angaben der Fach- und Gebrauchsinformation zur Behandlungsdauer bei den beiden elektiven Eingriffen der Hüft- und Kniegelenksersatzoperation, sprich jeweils 32 bis 38 Tage bzw. 10 bis 14 Tage. Für Enoxaparin, den vom pU ausgewählten Wirkstoff zur Umsetzung der Vorgaben des G-BA, folgt der pU nicht der

Fach- und Gebrauchsinformation, wo es zur Dauer der Anwendung heißt: „Die Behandlung sollte im Allgemeinen, solange ein erhöhtes Thromboembolierisiko besteht (insbesondere wenn der Patient weitgehend immobilisiert ist), fortgeführt werden (im Mittel 7 bis 10 Tage nach der Operation).“ Stattdessen zieht der pU die AWMF-Leitlinie 2009 [8] heran und setzt eine Anwendung des Präparats Enoxaparin von 28 bis 35 Tagen für Hüftgelenkersatzoperation und von 11 bis 14 Tagen für Kniegelenkersatzoperation an. Da sich die AWMF-Leitlinie und die Fach- und Gebrauchsinformation für die Therapiedauer der Hüftoperation widersprechen, hält das Institut eine individuelle Behandlungsdauer für plausibel, nämlich zwischen 10 und 35 Tagen [16] (siehe auch Abschnitt 2.7.1, Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie).

Für die Hüftgelenksoperation schließt sich das Institut demnach nicht den für Enoxaparin genannten Verbrauchsdaten an und folgt insbesondere nicht der Aussage des pU, dass „die gewählte(n) Therapiedauer(n) der betrachteten Arzneimittel (sich) in der Versorgungspraxis nicht erheblich unterscheiden dürften“. Damit ist auch die Argumentation des pU hinfällig, für Enoxaparin generell von einer ambulanten Verordnung jenseits des Aufenthalts im Krankenhaus auszugehen. Im Rahmen einer Hüftoperation geht der pU von einer Behandlungsdauer von 35 Tagen sowohl für Apixaban als auch für Enoxaparin aus, während das Institut eine mittlere Behandlungsdauer von 35 Tagen für Apixaban bzw. eine individuelle Behandlungsdauer von 10 bis 35 Tagen für Enoxaparin [16] vorsieht.

Für die Kniegelenksoperation kann sich das Institut den Angaben des pU anschließen, dass sowohl für Apixaban als auch für Enoxaparin eine maximale Therapiedauer von 14 Tagen angesetzt wird.

Der pU nimmt unter Rückgriff auf den Barmer GEK Report Krankenhaus 2010 [18] eine Dauer von 19 Tagen für die stationäre Rehabilitation nach einer Hüft- bzw. Kniegelenkersatzoperation an. Diese Aussage findet sich in der angegebenen Quelle nicht wieder. Im Berichtsjahr 2009 [19] betrug die Dauer der Anschlussrehabilitation für Erwachsene mit Arthrose als erster Diagnose durchschnittlich 22 Tage. Die etwas längere Dauer der Rehabilitationsaufenthalte findet in Tabelle 16 und Tabelle 17 Berücksichtigung, nach der das Institut den Verbrauch der Arzneimittel in der häuslichen Versorgung berechnet.

Wenn der pU auch für die elektiven Hüfttotalendoprothesenimplantationen nachweisen möchte, dass hier eine Prophylaxe gegen Thromboembolien für 13,5 Tage ambulant verschrieben werden muss, kann das Institut wiederum nicht folgen. Wie der pU selbst darlegt, geht er durchschnittlich von einem 12-tägigen Krankenhausaufenthalt und einer 19 Tage dauernden Rehabilitation aus. Die Differenz zur fach- und gebrauchsinformationsgetriebenen Minimaltherapiedauer von Apixaban beträgt genau einen Tag.

Wie der pU selbst nachweist, erhalten fast 100 % der Personen im erwerbsfähigen Alter eine Rehabilitation oder Anschlussheilbehandlung. Davon nehmen weniger als 10 % eine ambulante Rehabilitation in Anspruch.

In Tabelle 16 und Tabelle 17 werden unter Bezug auf die Annahmen des pU im Modul 3 des Dossiers die sich aus den Argumenten des Instituts ergebenden veränderten Behandlungsdauern und Annahmen zur Verteilung der Patienten auf Rehabilitation und häusliche Versorgung im Anschluss an den Krankenhausaufenthalt dargestellt.

Tabelle 16: Behandlungsablauf nach einer Hüftoperation

Hüftoperation			
Apixaban (Behandlungsdauer 35 Tage)		Enoxaparin (Behandlungsdauer 10 bis 35 Tage)	
Krankenhausaufenthalt (12 Tage)		Krankenhausaufenthalt (12 Tage)	
Rehabilitation (50 % ^a der Patienten, 22 Tage)	Häusliche Versorgung (50 % ^b der Patienten, 23 Tage) ^c	Rehabilitation (50 % ^a der Patienten, 22 Tage)	Häusliche Versorgung (50 % ^b der Patienten, 0 bis 23 Tage) ^c
Häusliche Versorgung (1 Tag) ^d		Häusliche Versorgung (0 bis 1 Tage) ^d	
a: dieser Anteil stellt eine Untergrenze dar (vgl. Modul 3, S. 38), kann aber bis zu 90 % reichen. b: dieser Anteil stellt eine Obergrenze dar (vgl. Modul 3, S. 38), ist allerdings mindestens 10 %. c: Kosten des Arzneimittels werden berücksichtigt. d: Kosten des Arzneimittels werden aufgrund zu kurzer Behandlungsdauer nicht berücksichtigt.			

Tabelle 17: Behandlungsablauf nach einer Knieoperation

Knieoperation			
Apixaban (Behandlungsdauer 14 Tage)		Enoxaparin (Behandlungsdauer 14 Tage)	
Krankenhausaufenthalt (12,3 Tage)		Krankenhausaufenthalt (12,3 Tage)	
Rehabilitation (50 % ^a der Patienten, 22 Tage)	Häusliche Versorgung (50 % ^b der Patienten, 1,7 Tage) ^c	Rehabilitation (50 % ^a der Patienten, 22 Tage)	Häusliche Versorgung (50 % ^b der Patienten, 1,7 Tage) ^c
a: dieser Anteil stellt eine Untergrenze dar (vgl. Modul 3, S. 38), kann aber bis zu 90 % reichen. b: dieser Anteil stellt eine Obergrenze dar (vgl. Modul 3, S. 38), ist allerdings mindestens 10 %. c: Kosten des Arzneimittels werden aufgrund zu kurzer Behandlungsdauer nicht berücksichtigt.			

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben zum Verbrauch sind korrekt, sofern die oben hinterfragten Annahmen des pU geteilt werden.

3.2.3 Kosten

Die Angaben zum Apothekenabgabepreis und zu Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte sind für beide Arzneimittel (Stand: 15.10.2011) korrekt.

Für die Kostenbestimmung zählt allein die Behandlungsdauer in der ambulanten Versorgung. Die Kosten, die im Krankenhaus und in der Rehabilitation anfallen, werden nicht berücksichtigt (siehe Tabelle 16 und Tabelle 17).

Bei einer durchschnittlichen Versorgung von 23 Tagen mit Apixaban würden zwei Packungen ELIQUIS 2,5 mg 20 Filmtabletten und eine Packung ELIQUIS 2,5 mg 10 Filmtabletten verordnet. Daraus ergeben sich Ausgaben von 196,85 € (siehe Tabelle 3-19 Modul 3). Analog würde man für eine maximale Versorgung von 23 Tagen mit Enoxaparin CLEXANE 40 mg 0,4 ml 20 Fertigspritzen und CLEXANE 40 mg 0,4 ml 10 Fertigspritzen verordnen. Dies kostet 171,88 € nach Apothekenverkaufspreis.

Die Arzneimittelkosten je Patient nach einer Hüftoperation belaufen sich also für Apixaban auf 196,85 € bzw. für Enoxaparin auf 0 € bis 171,88 €. Für die Knieoperation entstehen der GKV in der häuslichen Versorgung keine Arzneimittelkosten aus Sicht des Instituts.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU gibt plausibel an, dass für Apixaban keine zusätzlich notwendigen Leistungen entstehen. Für Enoxaparin wird zwischen Knie- und Hüftoperation unterschieden. Da ein Patient nach einem Kniegelenkseingriff im Durchschnitt lediglich 1,7 Tage außerhalb des Krankenhauses verbringt, geht das Institut davon aus, dass keine zusätzlich notwendigen Leistungen anfallen. Im Falle der Hüftoperation nimmt der pU an, dass ambulant 4 Thrombozytenbestimmungen erforderlich sind. Dabei handelt es sich um die Patienten, die erstens keine Anschlussrehabilitation erhalten (bis zu 50 % der Patienten einer Hüftoperation) und zweitens bis zur maximalen Behandlungsdauer von 35 Tagen behandelt werden (unbeziffert). Der pU gibt außerdem an, dass für diese 4 Bestimmungen die Ziffern 32037 Thrombozytenbestimmung und 12210 Konsiliarpauschale für Laborärzte abgerechnet werden. Das Institut hingegen geht davon aus, dass die Ziffern 32037 Thrombozytenbestimmung und 12220 Grundpauschale Labormedizin abgerechnet werden sollen. Dies macht 2,40 Euro pro Patient. Weiterhin nimmt der pU an, „dass im ambulanten Bereich nur in 50 % der Fälle die Thrombozytenbestimmungen tatsächlich durchgeführt werden“. Dem kann das Institut nicht folgen und diese Annahme wird daher nicht berücksichtigt.

Da das Institut nicht die vom pU für Enoxaparin angesetzte Behandlungsdauer annimmt, hält es auch nicht die vom pU angesetzten zusätzlichen Thrombozytenbestimmungen für notwendig.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Bei einer Hüftoperation betragen die Jahrestherapiekosten pro Patient für Apixaban 196,85 € und für Enoxaparin zwischen 0 € und 174,28 € (171,88 € + 2,40 € = 174,28 €). Im Falle einer Knieoperation betragen die Jahrestherapiekosten pro Patient sowohl für Apixaban als auch für Enoxaparin 0 €.

3.2.6 Versorgungsanteile

2008 wurde Rivaroxaban, ein Faktor-Xa-Inhibitor wie Apixaban, „zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder

Kniegelenksersatzoperationen“ zugelassen. Dieses Indikationsgebiet ist mit Apixaban identisch. Nach zwei Jahren wurden 400 000 DDD verschrieben. Der pU beschreibt, dass dies auf zwei Millionen Therapietage einem Marktanteil von 20 % entspricht. Daraufhin nimmt der pU auch einen Marktanteil von 20 % für Apixaban an. Es bleibt jedoch unsicher, wie sich die Entwicklung bei Apixaban gestalten wird.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU gemachten Angaben zur Zielpopulation stellen eine geringe Unterschätzung dar (siehe Abschnitt 5.3). Die Angaben zu Kosten, die durch Apixaban und Enoxaparin im Falle elektiver Hüft- und Kniegelenksersatzoperation verursacht werden, werden den vom Institut berechneten Ergebnissen gegenübergestellt (siehe Abschnitt 5.4).

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Der pU stellt die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten entsprechend umfassend dar.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

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

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

Abschnitt 3.4 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus diversen Quellen (z. B. der Fach- oder Gebrauchsinformation, dem Risk-Management-Plan) ergeben. Die seitens des pU gemachten Angaben sind im Abgleich mit den Inhalten dieser Quellen umfassend.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Apixaban ist für folgendes Anwendungsgebiet zugelassen:

zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Apixaban sind je nach Art der Operation, aufgrund derer eine Prophylaxe venöser Thromboembolien erfolgt, unterschiedlich. Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 18: Zusammenfassung – Apixaban: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation	Enoxaparin	Kein Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban
Erwachsene Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation	Enoxaparin	Beleg für einen Zusatznutzen (Ausmaß gering) von Apixaban

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

Der pU gibt 138 550 elektive Hüft- und 135 150 Kniegelenksersatzoperationen der GKV-Patienten 2010 an, während das Institut von einer Anzahl jeweils zwischen 155 550 und 181 900 bzw. zwischen 135 150 und 168 300 ausgeht. In diesem Zusammenhang ist anzufügen, dass die herangezogenen Daten aus dem Barmer GEK Report 2010 (höhere Zahlen im jeweiligen Gebiet) eine Überschätzung sein könnten; dagegen sind die Daten vom AQUA-Institut (niedrigere Zahlen im jeweiligen Gebiet) realitätsnäher.

Tabelle 19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten in der GKV ^a		Kommentar des Instituts
		Hüftgelenks-ersatzoperation	Kniegelenks-ersatzoperation	
Apixaban	Zielpopulation gesamt	ca. 155 550 bis 181 900	ca. 135 150 bis 168 300	Der pU gibt 138 550 Hüft- und 135 150 Kniegelenksersatzoperationen an.
<p>Bezeichnungen der Patientengruppe ergeben sich aus den Zulassungsbestimmungen zum Anwendungsgebiet bzw. den Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens.</p> <p>a: Schätzung des Instituts auf Grundlage des Barmer GEK Report Krankenhaus 2010 [18] und des AQUA-Instituts [17]; hierbei stammen die niedrigeren Zahlen vom AQUA-Institut und werden als sicherer bewertet, dagegen könnten die höheren Zahlen aus dem Barmer GEK Report Krankenhaus 2010 eine Überschätzung darstellen.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer.</p>				

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Bei elektiven Kniegelenksersatzoperationen verursachen weder Apixaban noch Enoxaparin Kosten für GKV, da die Leistungen nahezu vollständig im Krankenhaus erbracht werden. Bei elektiven Hüftgelenksersatzoperationen verursacht Apixaban 196,85 € pro Patient per annum und Enoxaparin je nach individueller Behandlungsdauer zwischen 0 € und 174,28 €

Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b (50 % ^c der Zielpopulation, die in einer Rehabilitation versorgt werden)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b (50 % ^d der Zielpopulation, die häuslich versorgt werden)
Apixaban	Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation	89,91	0	196,85
Apixaban	Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation	5,66	0	0
Enoxaparin	Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation	93,37	0	0 bis 174,28
Enoxaparin	Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation	8,92	0	0

a: Angabe des pharmazeutischen Unternehmers.
b: Angabe des Instituts.
c: dieser Anteil stellt eine Untergrenze dar (vgl. Modul 3, S. 38), kann aber bis zu 90 % reichen.
d: dieser Anteil stellt eine Obergrenze dar (vgl. Modul 3, S. 38), beträgt allerdings mindestens 10 %.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung umfassen verschiedene Ebenen:

• **Umsetzung des Risk Management Plans (RMP)**

Der Risk-Management-Plan (RMP), der Bestandteil der Zulassungsunterlagen ist, beschreibt die Aktivitäten des pharmazeutischen Unternehmens, um die Risiken bei der Anwendung von Apixaban zu minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch (on-label-use) zu sichern. Bei seiner Bewertung kam der CHMP zu dem Schluss, dass keine Risiko-Minimierungs-Maßnahmen notwendig sind, die über Hinweise in der Produktinformation hinausgehen.

• **Sicherstellung der bestimmungsgemäßen Anwendung von Apixaban**

Neben den gesetzlichen Pharmakovigilanzmaßnahmen ist eine Beobachtung („drug utilization study“) geplant, die das Verschreibungsverhalten der Ärzte monitoriert. Damit soll sichergestellt werden, dass ein off-label use z.B. durch nachverordnete Verschreibungen vermieden wird.

• **Maßnahmen zur Förderung der Umsetzung der Qualitätsziele der Fachgesellschaften**

In der aktuellen Leitlinie sind als Qualitätsziele definiert:

- *Vermeidung thromboembolischer Ereignisse/Komplikationen*
- *Vermeidung von unerwünschten Effekten prophylaktischer Maßnahmen (insbesondere Blutungskomplikationen und therapieinduzierte Thrombozytopenien)*

Die Ergebnisqualität der VTE-Prophylaxe soll über die Erfassung und Dokumentation der Rate von VTE-Ereignissen und der Rate von unerwünschten Therapieeffekten abgebildet werden. Im stationären Bereich soll die Rate postoperativer VTE-Ereignisse unter dem Aspekt der Patientensicherheit erfolgen. Ein Rückgriff auf Routedaten kann zu einer Unterschätzung der Zahl tatsächlich eingetretener VTE-Komplikationen führen, da in der Regel nur symptomatische Ereignisse erfasst werden. Es besteht jedoch eine enge Korrelation zwischen den Raten asymptomatischer distaler TVT, asymptomatischer proximaler TVT, symptomatischer TVT und symptomatischer Lungenembolie.

Zur Erfassung der Umsetzung der Leitlinienempfehlung und zur Vereinheitlichung der Dokumentation werden Qualitätsindikationen vorgeschlagen, die im zu bewertenden Indikationsgebiet wie folgt lauten:

Hüftgelenksendoprothetik und hüftgelenksnahe Frakturen

Leitlinienempfehlung

- *Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen an der Hüfte sollen neben Basismaßnahmen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten.*

- Die medikamentöse Prophylaxe soll 28-35 Tage durchgeführt werden.

Qualitätsziel

- Angemessene Indikationsstellung: Einsatz von Antikoagulantien
- Angemessene Dauer der VTE-Prophylaxe

Qualitätsindikator

- Anteil der Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe in diesem Indikationsgebiet ($\geq 95\%$)
- Anteil der Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe bis zum 28. postoperativen Tag ($\geq 95\%$)

Kniegelenksendoprothetik und kniegelenksnahe Frakturen

Leitlinienempfehlung

- Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen am Kniegelenk sollen neben Basismaßnahmen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten.
- Die medikamentöse Prophylaxe soll 11-14 Tage durchgeführt werden.

Qualitätsziel

- Angemessene Indikationsstellung: Einsatz von Antikoagulantien
- Angemessene Dauer der VTE-Prophylaxe

Qualitätsindikator

- Anteil der Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe in diesem Indikationsgebiet ($\geq 95\%$)
- Anteil der Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe bis zum 11. postoperativen Tag ($\geq 95\%$)“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 20.01.2011 [Zugriff: 06.02.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-577/VerfO_2011-01-20_2011-12-17.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb, Pfizer. ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2011 [Zugriff: 27.01.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986; 7(3): 177-188.
5. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Comput Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 10.10.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf.
7. Deutsche Gesellschaft für Angiologie. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie [online]. 06.2010 [Zugriff: 13.02.2012]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002_S2_Diagnostik_und_Therapie_der_Venenthrombose_und_der_Lungenembolie_06-2010_06-2015.pdf.
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie: Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE) [online]. 08.05.2010 [Zugriff: 13.02.2012]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-0011_S3_VTE-Prophylaxe_2010.pdf.
9. Sanofi Aventis. Clexane 20 mg/40 mg: Fachinformation [online]. 03.2010 [Zugriff: 27.01.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 26.10.2011]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
11. Sonaglia F, Rossi R, Agnelli G. End points in studies on the prevention of deep vein thrombosis. Semin Thromb Hemost 2001; 27(1): 41-46.

12. Kassai B, Shah NR, Leizorovicza A, Cucherat M, Gueyffier F, Boissel JP. The true treatment benefit is unpredictable in clinical trials using surrogate outcome measured with diagnostic tests. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(10): 1042-1051.
13. Lalourcey L. The design of venous thromboembolism prophylaxis trials: is enoxaparin more effective than fondaparinux? *Int J Clin Pract* 2003; 57(4): 289-294.
14. Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med* 2007; 26(1): 53-77.
15. Wieseler B, McGauran N, Kaiser T. Clinical research in Europe: waiting for a functional EU clinical trials register; Rapid Response zu Götzsche PC "Opening up data at the European Medicines Agency" (BMJ 2011; 342: d2686). BMJ 01.06.2011.
16. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl): 381S-453S.
17. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen. Qualitätsreport 2010. Göttingen: AQUA-Institut; 2011. URL: http://www.dkgev.de/media/file/10182.2011-09-21_Anlage-AQUA-Qualitaetsreport-2010.pdf.
18. Barmer GEK. Barmer GEK Report Krankenhaus 2010; Schwerpunktthema: Trends in der Endoprothetik des Hüft- und Kniegelenks. St. Augustin: Asgard-Verlag; 2010. (Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse; Band 3). URL: http://www.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Versicherte/Komponenten/gemeinsame_PDF_Dokumente/Reports/Report_20Krankenhaus_202010,property=Data.pdf.
19. Deutsche Rentenversicherung Bund. Leistungen zur medizinischen Rehabilitation, sonstige Leistungen zur Teilhabe und Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben der gesetzlichen Rentenversicherung im Jahre 2009. Würzburg: Deutsche Rentenversicherung Bund; 2010. (Statistik der Deutschen Rentenversicherung: Rehabilitation; Band 179).

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

Externe Sachverständige

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

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Grundmann, Reinhart	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

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

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

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

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

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

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

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

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

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

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

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Die Bewertung sollte unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt werden. 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 beinhalten. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.