

Anlage III



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

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

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den ersten Tagen tödlich, bis zu 30 % in den ersten drei Monaten (6). Das postthrombotische Syndrom geht mit dauerhafter Umfangsvermehrung der Extremität, Ausbildung von Varizen, Schmerzen und schlecht heilenden venösen Ulzera einher. Die Patienten sind in ihrer Lebensqualität erheblich eingeschränkt (7).</p> <p>Soweit es sich nicht um akut lebensbedrohliche Verläufe handelt (z. B. Phlegmasia coerulea dolens; LE mit hämodynamischer Instabilität), die eine akute Rekanalisation der Venen erforderlich machen, besteht die Initialtherapie der akuten TVT und der akuten LE in einer möglichst umgehend eingeleiteten Antikoagulation, an die sich eine weitere Phase der Antikoagulation zur Rezidivprophylaxe erneuter TVT und/oder LE anschließt (8).</p> <p>Als derzeitiger Standard für die Initialtherapie der akuten TVT wie der akuten LE gilt die parenterale Behandlung mit einem Heparin oder Fondaparinux über mindestens fünf Tage sowie der möglichst gleichzeitige Beginn einer Behandlung mit einem oralen Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Bei der parenteralen Antikoagulation wird bei einer ausreichenden Nierenfunktion fraktionierten Heparinen oder Fondaparinux gegenüber unfraktionierten Heparinen der Vorzug gegeben. Sie werden so lange gegeben, bis die Intensität der eingeleiteten oralen Antikoagulation mit einem VKA stabil in einem INR-Bereich von 2–3 zu liegen kommt (9–11).</p> <p>Wie lange der VKA im Rahmen der Initialtherapie verabreicht wird, hängt von mehreren situativen Faktoren ab wie bspw. erkennbare Auslösung durch passagere Risikofaktoren wie Immobilisation, Operation oder Trauma und zudem von individuellen Faktoren wie der klinischen Präsentation der akuten Thromboembolie (z. B. isolierte Unterschenkelvenen, auch Femoral- oder Beckenvene, mit/ohne zusätzliche LE), der Präsentation als Erst- oder Rezidivereignis, dem Vorliegen prädisponie-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>folgt von VKA (hier speziell Enoxaparin gefolgt von Warfarin) über drei bis zwölf Monate gezeigt haben (16;17).</p> <p>Seit Juni 2014 ist auch der orale Thrombininhibitor Dabigatran für die Therapie und Rezidivprophylaxe akuter TVT und LE zugelassen (18). Beim Einsatz von Dabigatran kann in der Initialtherapie jedoch nicht auf den Einsatz von einem Heparin oder Fondaparinux verzichtet werden. Basis sind hier ebenfalls randomisierte Vergleichsstudien, die nach publizierten Daten für Dabigatran eine Nichtunterlegenheit gegenüber Warfarin über sechs Monate bei Patienten mit TVT mit oder ohne LE gezeigt haben (19;20).</p> <p>In einzelnen aktuellen Leitlinien zur Behandlung akuter venöser Thromboembolien sind Rivaroxaban und Dabigatran als Behandlungsoptionen erwähnt, jedoch bisher allenfalls als Alternative oder nachrangig zu einer oralen Antikoagulation mit VKA (10;11). Beide Mittel sind bei den derzeitigen gesetzlichen Vorgaben nicht für eine Nutzenbewertung gemäß § 35 SGB V vorgesehen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
IQWiG Dosier- bewertung S. 4, 5, 8	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Tabelle 1: ZVT zur Nutzenbewertung von Apixaban (neues Anwendungsgebiet)</p> <table border="1" data-bbox="277 810 1171 1197"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Indikation</th> <th>Dosierung Apixaban</th> <th>ZVT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen</td> <td>2-mal täglich 10 mg über 7 Tage, dann 2-mal täglich 5 mg</td> <td>niedermolekulare Heparine (NMH) mit parallel einzuleitendem VKA</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)</td> <td>2-mal täglich 2,5 mg</td> <td>VKA</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Festlegungen der ZVT durch den G-BA (Tabelle 1) für die Initialtherapie und für eine ggfs. notwendige längerfristige Rezidivprophylaxe sind nachvollziehbar und begründet. Als parenterales Antikoagulans für die Initialphase werden die fraktionierten Heparine (oder</p>	Fragestellung	Indikation	Dosierung Apixaban	ZVT	1	Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen	2-mal täglich 10 mg über 7 Tage, dann 2-mal täglich 5 mg	niedermolekulare Heparine (NMH) mit parallel einzuleitendem VKA	2	Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)	2-mal täglich 2,5 mg	VKA	
Fragestellung	Indikation	Dosierung Apixaban	ZVT											
1	Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen	2-mal täglich 10 mg über 7 Tage, dann 2-mal täglich 5 mg	niedermolekulare Heparine (NMH) mit parallel einzuleitendem VKA											
2	Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)	2-mal täglich 2,5 mg	VKA											

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>NMH) bevorzugt empfohlen und angewandt und sind den unfraktionierten Heparinen überlegen (10;21). Für die hier sogenannte Langzeitprophylaxe sind VKA die adäquate ZVT, da für bestimmte Patientengruppen mit einem hohen oder sehr hohen Rezidivrisiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) Nutzenbelege z. B. für Warfarin aus mehreren randomisierten Vergleichsstudien gegenüber Placebo vorliegen, die abhängig vom VTE-Risiko über unterschiedliche Zeiten durchgeführt wurden (22).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat unter den NMH <i>Enoxaparin</i> und unter den VKA <i>Warfarin</i> für die ZVT gewählt.</p> <p>Enoxaparin ist ein bewährtes und gut untersuchtes NMH und kann als Referenz unter diesen Mitteln gelten. Warfarin ist der insgesamt am besten untersuchte VKA, wird jedoch in Deutschland im Vergleich zu Phenprocoumon nur selten eingesetzt (Verhältnis 1:99). Die Wahl des pU zugunsten von Warfarin ist sicher nachvollziehbar, birgt jedoch hinsichtlich der Übertragbarkeit der herangezogenen Studiendaten auf die deutsche Versorgungssituation gewisse Unsicherheiten (s. u.).</p> <p>Der pU folgt nicht der Unterteilung in zwei Fragestellungen. Für die Fragestellung 2 des G-BA reicht er allerdings auch keine Studienunterlagen ein. Durchgeführt hat er für die Langzeitrezidivprophylaxe nach Abschluss der sechsmonatigen Therapie (Fragestellung 2) eine Extensionsstudie der AMPLIFY-Studie (23), in der Apixaban mit 2 x 2,5 mg/d über zwölf weitere Monate gegenüber <i>Placebo</i> verglichen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wird (AMPLIFY-EXT (24)). Das Ergebnis dieser Studie stellt der pU im Dossier lediglich deskriptiv dar.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aus rein medizinisch-fachlicher Sicht wäre zusätzlich ein Vergleich von Apixaban mit Rivaroxaban und Dabigatran in dieser Indikation sicher von großem Interesse. Hier wäre methodisch sehr wahrscheinlich unter Verwendung der entsprechenden und verfügbaren randomisierten Studien und mithilfe von Warfarin als gemeinsamem Brückenkomparator ein aussagekräftiger adjustierter indirekter Vergleich von Apixaban auch mit Rivaroxaban und Dabigatran möglich. 2. Die Frage des geeigneten Komparators für die Langzeitprophylaxe nach Monat 6 wäre aus Sicht der AkdÄ zumindest kritisch zu diskutieren. Zwar beansprucht der pU in dem Dossier keinen Zusatznutzen für Apixaban gegenüber VKA als ZVT in dieser Indikation (die placebokontrollierte AMPLIFY-EXT-Studie bringt er im Dossier nur als „ergänzende“ Darstellung ein). Es existiert in der täglichen Praxis aber nach Einschätzung der AkdÄ ein Patientenkollektiv, für das nach den ersten sechs Monaten Antikoagulation wegen einer VTE bisher nicht klar ist, ob die Patienten eine weitere Antikoagulation benötigen oder nicht – und zwar neben dem Kollektiv, für das die Indikation nach aktuellen Kenntnissen eindeutig gegeben ist (und für die VKA auch die ZVT sind, wie vom G-BA festgesetzt). Dieses Kollektiv ist sicher nicht leicht 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>durch konkrete Kriterien zu definieren. Grundsätzlich wäre aber für ein solches Kollektiv Placebo ein geeigneter Komparator (und entsprechend eine ZVT). Nach den Einschlusskriterien scheint auch die AMPLIFY-EXT-Studie ein solches Kollektiv im Fokus zu haben, wenn formuliert wird: „and if there was clinical equipoise about the continuation or cessation of anticoagulant therapy“ und „Patients were ineligible if ... or if they required ongoing anticoagulant therapy, ...“. Allerdings werden auch in der AMPLIFY-EXT-Studie für dieses Kollektiv keine genaueren Kriterien genannt.</p> <p>Formal gemäß offizieller Zulassung ist die Dosierung 2 x 2,5 mg Apixaban allerdings vorgesehen für Patienten, die nach Monat 6 <i>noch eine Antikoagulation benötigen</i> (z. B. Fachinformation Eliquis® (25) unter 4.2: „Wenn eine Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE indiziert ist, sollte mit dieser Dosierung (2 x täglich 2,5 mg) erst nach Abschluss einer 6 monatigen Behandlung (mit entweder 2 x täglich Eliquis 5 mg, oder einem anderen Antikoagulanz) begonnen werden.“ Für dieses Kollektiv wäre – wie oben beschrieben – ein VKA eine adäquate ZVT.</p> <p>Die AkdÄ gibt deshalb zu bedenken, dass als Folge der Zulassungsformulierungen der Stellenwert von Apixaban gegenüber Placebo in der vorliegenden Nutzenbewertung für ein in der Praxis relevantes Patientenkollektiv nicht erfasst wird.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dos- sier- bewer- tung S. 5–7, 11–14	<p><u>Studiendesign</u></p> <p>Vom pU wird für die Nutzenbewertung von Apixaban in der hier zur Diskussion stehenden Indikation lediglich die randomisierte, doppelblinde AMPLIFY-Studie eingereicht (23).</p> <p>Einschlusskriterien</p> <p>Für das Indexereignis durfte kein nur passagerer Auslöser (nicht „provoziert“) vorliegen oder – bei Vorliegen eines passageren Auslösers („provoziert“) – musste zusätzlich ein persistierendes Risiko für Rezidive vorliegen.</p> <p>Was genau unter „provozierten“ Indexereignissen (üblicherweise Operation, Trauma, vorübergehende Immobilität etc.) verstanden wird und welche „persistierenden Risiken“ konkret gemeint sind, ist nicht näher definiert. Eine diesbezüglich u. a. im Supplement angesprochene Liste („eligibility checklist“) ist in den zugänglichen Unterlagen nicht vorhanden. Das vorgesehene Patientenkollektiv ist deshalb nicht sehr genau definiert. Dies ist auch bei der Darstellung der Basischarakteristika der Patienten erkennbar.</p> <p>Messinstrumente</p> <p>Primärer Nutzenendpunkt der Studie war die Inzidenz der Rezidive</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>an symptomatischen venösen Thromboembolien (VTE = TVT und LE) oder tödliche venöse Thromboembolien.</p> <p>Primärer Schadensendpunkt der Studie war die Inzidenz schwerer Blutungen.</p> <p>Die Endpunkte bzw. deren Komponenten wurden durch ein unabhängiges, verblindetes Gremium adjudiziert. Dies trifft auch auf die relevanten sekundären Endpunkte zu Nutzen und Schaden zu.</p> <p>Das IQWiG schließt in seiner Dossierbewertung nicht alle vom pU als patientenrelevant betrachteten Endpunkte und Kombinationsendpunkte ein und beschränkt sich bei der Nutzenseite auf: Gesamtmortalität, symptomatische nicht tödliche TVT, symptomatische nicht tödliche LE, symptomatische nicht tödliche TVT oder LE oder Tod.</p> <p>Bei der Schadensseite beschränkt sich das IQWiG auf: Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Therapieabbruch wegen SUE, schwere Blutungen, klinisch relevante nicht schwere Blutungen, schwere und klinisch relevante nicht schwere Blutungen, einzelne unerwünschte Ereignisse (UE) anhand Preferred Terms (PT) oder Systemorganklassen (SOC), spezielle SUE mit einer Häufigkeit $\geq 1\%$ in einem Arm.</p> <p>Das IQWiG bemängelt auf der anderen Seite das Fehlen von Daten zu den beiden relevanten Kombinationsendpunkten symptomatische nicht tödliche und tödliche TVT und symptomatische nicht tödliche</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und tödliche LE sowie zur Lebensqualität.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der Auswahl der für die Bewertung von Nutzen und Schaden relevanten Endpunkte durch das IQWiG sowie seiner Argumentation hinsichtlich der Nichtberücksichtigung weiterer vom pU als relevant erachteter Endpunkte kann im Wesentlichen zugestimmt werden.</p> <p>Grundsätzlich wäre jedoch die fehlende Darstellung der tödlichen Blutungen (durch pU und IQWiG) zu bemängeln. Für die Bewertung erscheint dies aber nicht weiter relevant, da unter Apixaban lediglich eine und unter Enoxaparin/Warfarin zwei tödliche Blutungen auftraten (23).</p> <p>Die definitorischen Kriterien für die Endpunkte zu Nutzen und Schaden (einschließlich zur Kategorisierung der Blutungen, u. a. im Supplement zur Studie aufgeführt) sind adäquat und entsprechen den in der Literatur üblichen.</p> <p>Statistische Auswertung</p> <p>AMPLIFY war primär auf den Nachweis der Nichtunterlegenheit von Apixaban gegenüber Enoxaparin/Warfarin angelegt. Bei Nachweis der Nichtunterlegenheit sollte eine Testung auf Überlegenheit von Apixaban in einem sequenziellen, hierarchischen Verfahren (erst primärer Schadensendpunkt, dann primärer Nutzenendpunkt) erfol-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gen.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Obergrenze für die Akzeptanz der Nichtunterlegenheit von Apixaban ist mit einem relativen Risiko von < 1,8 äußerst großzügig gewählt (eine Erhöhung der Inzidenz des primären Endpunkts zum Nutzen um bspw. 79 % könnte noch als Nichtunterlegenheit gewertet werden). Post hoc von den Ergebnissen aus betrachtet ist dies aber nicht weiter von Relevanz (RR für diesen primären Endpunkt 0,84 mit 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,60–1,18; p < 0,0001 für Nichtunterlegenheit).</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 15–17</p> <p>Dossier Mo-</p>	<p><u>Studienpopulation</u></p> <p>Bei etwa 2/3 der Patienten lag als Indexereignis ausschließlich eine TVT vor, bei dem restlichen Drittel nur oder auch eine LE.</p> <p>Bei etwa 25 % der Patienten mit TVT als Indexereignis war ausschließlich die Poplitealvene betroffen.</p> <p>Bei 9 % der LE handelte es sich um kleinere („limited“) LE (\leq 25 % der Gefäßarchitektur eines Lungenlappens).</p> <p>Bei etwa 10 % der Indexereignisse lag ein passagerer Auslöser vor („provoziert“), bei den übrigen nicht.</p> <p>Bei 71,3 % (Apixaban) bzw. 74,1 % (Enoxaparin/Warfarin) der Patienten mit VTE ohne Auslöser („nicht provoziert“) sind die Risikofaktoren, die die Patienten für weitere VTE-Ereignisse aufweisen, nicht</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dul 4D, S. 92, 93	<p>bekannt weil „nicht berichtet“. Für alle Patienten zusammen („provozierte“ und „nicht provozierte“ VTE) trifft dies für 64,5 % (Apixaban) bzw. 67,2 % (Enoxaparin/Warfarin) der Patienten zu.</p> <p>Die Auslöser (z. B. Operation, Trauma, passagere Immobilisation, Schwangerschaft) für die „provozierten“ VTE-Indexereignisse sind ebenfalls nicht weiter dargestellt.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Risikofaktoren der Patienten mit VTE ohne Auslöser („nicht provoziert“) sind nicht bis unzureichend dargestellt. Dies betrifft immerhin den Großteil der Patienten (90 %). Den einzelnen persistierenden Risikofaktoren wird jedoch ein unterschiedlicher prädiktiver Wert für das weitere VTE-Risiko beigemessen (z. B. höher bei homozygoten Formen von Faktor-V-Leiden und Prothrombin-Gendefekten, Antithrombin-, Protein-S- oder Protein-C-Mangel, positiver Familienanamnese oder rezidivierende VTE ohne erkennbare Auslöser in der Eigenanamnese; geringer bei VTE mit Auslöser in der Eigenanamnese sowie bei den heterozygoten Formen von Faktor-V-Leiden oder den heterozygoten Prothrombin-Gendefekten) (26;27).</p> <p>Letztlich ist somit nicht ausreichend beurteilbar, ob für alle Patienten in AMPLIFY eine orale Antikoagulation über mindestens sechs Monate erforderlich war. Aktuelle Leitlinien empfehlen auch bei VTE ohne Auslöser („nicht provoziert“) nicht generell eine Antikoagulation über sechs Monate oder mehr, sondern eher über drei Monate. Im</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier Modul 4D, S. 68–69	<p>Anschluss daran soll dann unter Berücksichtigung des individuellen Risikos für Blutungen in Relation zum Rezidivrisiko für VTE (ggfs. unter Einbeziehung von Ultraschall-, D-Dimer und anderen Befunden) über die Weiterführung der Antikoagulation entschieden werden (10;11).</p> <p>Es ist somit nicht auszuschließen, dass ein Teil der Patienten in AMPLIFY nach aktuellen Leitlinienempfehlungen bzgl. der Dauer der Antikoagulation übertherapiert war.</p> <p>Subgruppen/Teilpopulationen</p> <p>Der pU betrachtet in seinem Dossier eine Reihe von Subgruppenmerkmalen, unter denen das IQWiG in seiner Dossierbewertung folgende als relevant betrachtet und weiter hinsichtlich des modifizierenden Effektes auf Nutzen und Schaden analysiert: Alter, Geschlecht, Art des Indexereignisses (TVT oder LE ± TVT), Ausmaß der TVT, Ausmaß der LE, BMI, Ethnie.</p> <p>Vom pU analysiert, medizinisch durchaus von Interesse, vom IQWiG aber nicht weiter betrachtet (zumindest nicht berichtet) werden Subgruppeneffekte bzgl. der geografischen Region, dem Vorliegen einer aktiven Krebserkrankung und dem Auftreten der VTE mit oder ohne Auslöser („provoziert“ oder „nicht provoziert“).</p> <p>Medizinisch sinnvoll gewesen wären des Weiteren Analysen bzgl. der Effektmodifikation durch weitere Merkmale für das Blutungsrisiko</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Patienten (wie z. B. in Scores wie dem HEMORR ₂ HAGES erfasst) und für weitere Risikofaktoren von VTE-Rezidiven, wie sie in der Literatur beschrieben sind (26).	
IQWiG Dosier- bewertung S.18– 20, 26– 28, 30– 32	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Bzgl. des Zusatznutzens</p> <p>Hinsichtlich der Mortalität sowie Morbidität (symptomatische nicht tödliche TVT, symptomatische nicht tödliche LE, symptomatische nicht tödliche TVT oder LE oder Tod) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und Enoxaparin/Warfarin.</p> <p>Als relevante Subgruppeneffekte bzgl. der Nutzenaspekte (nach Sensitivitätsanalysen und Interaktionstests des IQWiG mit Hinweisen oder Belegen für Interaktionen) ergaben sich bei einem</p> <p>BMI ≤ 28 kg/m²</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine signifikanten Unterschiede zwischen Apixaban und Enoxaparin/Warfarin bei symptomatischen nicht tödlichen TVT sowie bei symptomatischen nicht tödlichen TVT oder LE oder Tod • ein signifikant geringerer Nutzen von Apixaban gegenüber Enoxaparin/Warfarin bei symptomatischen nicht tödlichen LE (1,4 % vs. 0,4 %; RR 3,62 mit 95 % CI 1,35–9,71) 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>BMI > 28 kg/m²</p> <ul style="list-style-type: none"> kein signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und Enoxaparin/Warfarin bei symptomatischen nicht tödlichen LE ein signifikant größerer Nutzen von Apixaban gegenüber Enoxaparin/Warfarin bei symptomatischen nicht tödlichen TVT (0,7 % vs. 1,7 %; RR 0,41 mit 95 % CI 0,19–0,90) sowie bei symptomatischen nicht tödlichen TVT oder LE oder Tod (2,4 % vs. 4,2 %; RR 0,56 mit 95 % CI 0,36–0,87). <p>Bzgl. des Schadens</p> <p>Zwischen Apixaban und Enoxaparin/Warfarin ist bzgl. der Adverse Events (AE) sowie der Serious Adverse Events (sAE) kein signifikanter Unterschied erkennbar.</p> <p>Spezifische AE waren unter Apixaban signifikant geringer gegenüber Enoxaparin/Warfarin:</p> <ul style="list-style-type: none"> schwere Blutungen: 0,6 % vs. 1,8 %; RR 0,31 mit 95 % CI 0,17–0,55 klinisch relevante nicht schwere Blutungen (v. a. vermehrtes Nasenbluten, Blutungen aus dem Harntrakt und vermehrte Hämatome unter Enoxaparin/Warfarin): 3,8 % vs. 8,0 %; RR 0,48 mit 95 % CI 0,38–0,60 schwere und klinisch relevante nicht schwere Blutungen: 4,3 % vs. 9,7 %; RR 0,44 mit 95 % CI 0,36–0,55 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> erhöhte Leberwerte (v. a. aufgrund häufigerer Anstiege der GPT bis zum Fünffachen der oberen Norm (bekannt unter VKA und klinisch meist ohne Relevanz/Folgen)): 6,1 % vs. 11,5 %; RR 0,53 mit 95 % CI 0,44–0,63. <p>Als Subgruppeneffekte bzgl. der Schadensaspekte (nach Sensitivitätsanalysen und Interaktionstests des IQWiG mit Hinweisen oder Belegen für Interaktionen) ergaben sich bei den Endpunkten schwere Blutungen, klinisch relevante nicht schwere Blutungen und SUE Hinweise für Effektmodifikationen durch Art des Indexereignisses (TVT oder LE ± TVT) und durch das anatomische Ausmaß der TVT bzw. LE. Diese Effektmodifikationen sind jedoch jeweils nur quantitativer Art (Ausmaß der Effekte) und erscheinen der AkdÄ insgesamt nicht bewertungsrelevant.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Effektmodifikation durch das Merkmal BMI ≤ 28 kg/m² oder BMI > 28 kg/m² erscheint aus klinischer wie auch aus pharmakologischer Sicht paradox und nicht ohne Weiteres erklärbar: Nach den Sensitivitätstests mit Hinweisen bzw. Belegen für eine Interaktion ist das Risiko für VTE-Rezidive unter der gleichen Apixaban-Dosis bei einem BMI ≤ 28 kg/m² <i>größer</i> als bei einem BMI > 28 kg/m² (relative Risiken für: symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität; symptomatische nicht-tödliche TVT; symptomatische, nicht-tödliche LE jeweils > 1 in einem Bereich von 1,09 bis 3,62) und bei einem BMI > 28 kg/m² <i>kleiner</i> als bei einem BMI ≤ 28 kg/m² (entsprechende</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>relative Risiken < 1 in einem Bereich von 0,41 bis 0,56). Dieser Befund scheint einer erwarteten Dosis-Wirkungs-Beziehung zu widersprechen. Allerdings ist der Befund konsistent über die drei VTE-Endpunkte und kaum als Zufallsbefund zu deuten (wie im EPAR diskutiert (28)). Eine mit steigendem BMI geringere Effektivität von Warfarin wäre rein theoretisch (Speicherung im Fettgewebe) vorstellbar, scheidet als Ursache jedoch auch aus, da die Warfarin-Dosierung nach den INR-Werten erfolgte (und Hinweise für eine schlechtere INR-Einstellung bei höherem BMI auch dem Modul 4 nicht zu entnehmen sind).</p> <p>Aus statistischer Sicht erscheint der Befund so robust, dass er trotz eines fehlenden Erklärungsmodells bei der Bewertung nicht zu ignorieren ist.</p>	
IQWiG Dosier- bewertung S. 33– 37	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>A. Wahrscheinlichkeit</p> <p>Für die Bewertung von Apixaban in der Indikation der Fragestellung 1 liegt nur <i>eine</i> randomisierte Studie vor. Deswegen müssen nach den „Allgemeinen Methoden Version 4.1“ des IQWiG (29) für einen Beleg bei der Bewertung der Wahrscheinlichkeit von Effekten bestimmte Kriterien erfüllt sein müssen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. multizentrische Studie mit mindestens 10 Zentren 2. p-Wert des Effektschätzers < 0,001 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3. konsistente Effekte über verschiedene Teilpopulationen</p> <p>4. konsistente Effekte über verschiedene Teilpopulationen für alle relevanten Endpunkte.</p> <p>Die ersten beiden Kriterien sind in dieser Bewertung für einige Endpunkte erfüllt. Die letzten beiden Punkte sieht das IQWiG ebenfalls als erfüllt an, weswegen es für einige Endpunkte einen Beleg für die beobachteten Effekten ausspricht. Bei der Bewertung der Konsistenz der Effekte über verschiedene Teilpopulationen beschränkt es sich jedoch allein auf die Analyse einer Effektmodifikation durch das Merkmal geografische Region.</p> <p>Dieses Vorgehen erscheint aus Sicht der AkdÄ arbiträr. Im Hinblick auf die beobachtete Reduktion schwerer und nicht schwerer aber klinisch relevanter Blutungen wäre von besonderem Interesse gewesen, ob sich die Reduktionen auch konsistent für verschiedene Teilpopulationen mit unterschiedlichen Blutungsrisiken zeigen lassen. Außerdem ist nicht klar erkennbar, wie viele Patienten mit einer Antikoagulation über sechs Monate möglicherweise „übertherapiert“ waren (s. o.) – und damit durch die zu lange Dauer der Antikoagulation ggf. sogar einem unnötig hohen Blutungsrisiko ausgesetzt waren.</p> <p>Aufgrund dieser Unsicherheiten sollte trotz des insgesamt auf Studienebene geringen Verzerrungspotenzials bei signifikanten Effekten für die Wahrscheinlichkeit maximal ein Hinweis abgeleitet werden.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der Übertragbarkeit der Ergebnisse für Apixaban ergeben sich zudem noch weitere Unsicherheiten durch den Komparator Warfarin, der gegenüber Phenprocoumon in Deutschland kaum eingesetzt wird (s. u.).</p> <p>B. Ausmaß</p> <p>Das IQWiG bewertet den geringeren bzw. größeren Nutzen von Apixaban gegenüber Enoxaparin/Warfarin und den geringeren Schaden von Apixaban in seinem Ausmaß als beträchtlich für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI \leq 28 kg/m²: Hinweis für geringeren Nutzen von Apixaban auf Basis häufigerer symptomatischer nicht tödlicher LE. • BMI $>$ 28 kg/m²: Anhaltspunkt für Zusatznutzen von Apixaban auf Basis seltenerer symptomatischer nicht tödlicher TVT. • BMI \leq 28 kg/m² und BMI $>$ 28 kg/m² (d. h. für alle Patienten): Hinweis bzw. Beleg für geringeren Schaden von Apixaban auf Basis seltenerer schwerer Blutungen und seltenerer klinisch relevanter nicht schwerer Blutungen. <p>Diese Einstufungen als beträchtlich gehen konform mit seiner Operationalisierung des Ausmaßes von Effekten auf Basis der <i>relativen</i> Effektstärken (29).</p> <p>Bei Betrachtung der absoluten Effektgrößen ergibt sich aus Sicht der AkdÄ jedoch für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI \leq 28 kg/m²: Geringerer Nutzen von Apixaban bei sympto- 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>matischen nicht tödlichen LE (1,4 % vs. 0,4 %).</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI > 28 kg/m²: Größerer Nutzen von Apixaban bei symptomatischen nicht tödlichen TVT (0,7 % vs. 1,7 %). • BMI ≤ 28 kg/m² und BMI > 28 kg/m² (d. h. für alle Patienten): Geringerer Schaden von Apixaban bei schweren Blutungen (0,6 % vs. 1,8 %) und bei den klinisch relevanten nicht schweren Blutungen (3,8 % vs. 8,0 %). <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Für einen BMI ≤ 28 kg/m² halten sich der kleinere Nutzen von Apixaban (+ 1 % symptomatische nicht tödliche LE) und der kleinere Schaden (schwere Blutungen –1 %) die Waage. Die geringere Inzidenz klinisch relevanter nicht schwerer Blutungen (–4,2 %) sollte (hier wird dem IQWiG zugestimmt) zu keiner grundsätzlichen Änderung dieser Bewertung führen, zumal es sich hierbei vorwiegend um Nasenbluten, Hämatome und Hämaturien handelt.</p> <p>Der Bewertung des IQWiG „fehlender Zusatznutzen“ bei einem BMI ≤ 28 kg/m² kann deshalb zugestimmt werden.</p> <p>Für einen BMI > 28 kg/m² summieren sich ein geringer Zusatznutzen (–1 % symptomatische nicht tödliche TVT) und ein gering kleinerer Schaden (–1,2 % schwere Blutungen) unter Apixaban gegenüber Enoxaparin/Warfarin. In der Summe ergibt sich bei diesen, möglicherweise in der klinischen Bedeutung als gleichwertig einzuschätzenden Effekten ein Plus auf Seiten von Apixaban von lediglich gut 2 %.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Für die klinisch relevanten nicht schweren Blutungen gilt hier wie oben, dass sie die grundsätzliche Bewertung nicht ändern.)</p> <p>Der Bewertung des IQWiG „beträchtlicher Zusatznutzen“ bei einem BMI > 28 kg/m² kann deshalb in diesem Punkt <u>nicht</u> zugestimmt werden. In der Summe ist der Zusatznutzen bei einem BMI > 28 kg/m² als <u>gering</u> zu bezeichnen.</p> <p>Für Fragestellung 2 hat der pU keine relevanten Daten eingereicht. Somit gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt.</p>	
	<p><u>Zusammenfassende Bewertung für Fragestellung 1</u></p> <p>Bei der Gesamtbewertung sollten noch mögliche Unsicherheiten durch Verwendung von Warfarin statt Phenprocoumon als Komparator erwogen werden. Randomisierte Vergleiche mit klinischen Endpunkten von Warfarin gegenüber Phenprocoumon sind für die zu bewertende Indikation Therapie von VTE nicht bekannt. Ob die bekannten pharmakologischen Unterschiede (vor allem bzgl. der Wirkdauer und Interaktionen) klinisch relevant sind, kann deshalb nicht sicher beurteilt werden.</p> <p>Kleinere vergleichende Beobachtungsstudien zeigen Anhalte dafür, dass eine orale Antikoagulation mit Phenprocoumon gegenüber Warfarin zu stabileren Einstellungen mit einem größeren Anteil der INR-Werte im therapeutischen Bereich (TTR) führt (30;31). Zwar waren in der AMPLIFY-Studie die Ergebnisse nicht von den in den Zentren erreichten TTR-Werten abhängig. In einer der Studien wird</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	jedoch auch eine höhere Blutungsrate unter Warfarin im Vergleich zu Phenprocoumon berichtet (31). Definitive Schlüsse sind aus diesen Daten nicht abzuleiten. Sie verringern jedoch auch nicht die berechnete Restunsicherheit bei der Übertragung der Studienergebnisse von Apixaban gegenüber Warfarin auf einen Vergleich Apixaban versus Phenprocoumon.	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus dem Dargestellten ergibt sich als zusammenfassende Bewertung und im zweiten Punkt in Abweichung von der Bewertung durch das IQWiG für Fragestellung 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ein fehlender Zusatznutzen bei einem BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ - ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen bei einem BMI $> 28 \text{ kg/m}^2$. <p>Die Anmerkungen bezüglich der ZVT bittet die AkdÄ zu beachten (s. o.).</p> <p>Für Fragestellung 2 stimmt die AkdÄ der Bewertung durch das IQWiG zu: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>	

Literaturverzeichnis

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

13. Bayer Pharma AG: Fachinformation "Xarelto[®] 20 mg Filmtabletten". Stand: Dezember 2011.
14. Bayer Pharma AG: Fachinformation "Xarelto[®] 20 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2014.
15. Bayer Pharma AG: Fachinformation "Xarelto[®] 15 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2014.
16. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al.: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499-2510.
17. Buller HR, Prins MH, Lensin AW et al.: Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287-1297.
18. Boehringer Ingelheim International GmbH: Fachinformation "Pradaxa[®] 150 mg Hartkapseln". Stand: Juni 2014.
19. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al.: Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342-2352.
20. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ et al.: Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129: 764-772.
21. Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV et al.: Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med* 2007; 146: 211-222.
22. Boutitie F, Pinede L, Schulman S et al.: Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* 2011; 342: d3036.
23. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al.: Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799-808.
24. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al.: Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699-708.
25. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa: Fachinformation "Eliquis[®] 2,5 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2014.
26. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S: Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet* 2010; 376: 2032-2039.
27. Wells PS, Forgie MA, Rodger MA: Treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2014; 311: 717-728.

28. European Medicines Agency (EMA): Eliquis® - Apixaban: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002148/WC500173870.pdf. Procedure No. EMEA/H/C/002148/II/0014/G, Doc.Ref.: EMA/478338/2014. London, 26. Juni 2014.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Allgemeine Methoden - Version 4.1: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf. Köln, 28. November. 2013.
30. Jensen CF, Christensen TD, Maegaard M, Hasenkam JM: Quality of oral anticoagulant therapy in patients who perform self management: warfarin versus phenprocoumon. J Thromb Thrombolysis 2009; 28: 276-281.
31. Leiria TL, Pellanda L, Miglioranza MH et al.: [Warfarin and phenprocoumon: experience of an outpatient anticoagulation clinic]. Arq Bras Cardiol 2010; 94: 41-45.