

# Anlage III

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

Datum	23.04.2013
Stellungnahme zu	Apixaban/Eliquis® (neues Anwendungsgebiet), Nr. 157, A12-20, Version 1.0, 27.03.2013
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer, <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>

*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)

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung,  Seiten 14, 50–57, 92–94	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p><i>Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und mindestens einem Risikofaktor, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) geeignet sind (VKA-Population)</i></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten wurden vom G-BA Phenprocoumon oder Warfarin (VKA) vorgegeben.</p> <p>In Deutschland wird Phenprocoumon fast 100-fach häufiger verordnet als Warfarin (1). Diese Cumarine unterscheiden sich in der Pharmakokinetik. Die Plasma-Halbwertszeit (HWZ) von Warfarin liegt bei 35–45 Stunden (2) und die Eliminationshalbwertszeit von Phenprocoumon bei ca. 6,5 Tagen, d. h. 156 Stunden (3). In der IQWiG-Dossierbewertung auf Seite 93 finden sich hierzu falsche Angaben (30 Stunden Warfarin vs. 16 Stunden Phenprocoumon) – wahrscheinlich Zitierfehler aus Quelle [20] der Dossierbewertung (dort im Original 30 Stunden vs. 216 Stunden).</p> <p>Es ist plausibel, dass wegen der längeren HWZ eine stabilere INR-Einstellung unter Phenprocoumon gelingt; in einer dänischen vergleichenden Beobachtungsstudie war die TTR (Time in the Therapeutic Range) unter Phenprocoumon in der Tat höher als unter Warfarin und zeigte geringere Schwankungen. Die TTR-Werte lagen jedoch unter beiden Arzneimitteln bereits in einem hohen Bereich und die Unterschiede waren mäßig ausgeprägt (74 % vs. 70,2 %) (4). Ähnliche Daten liegen</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>aus Brasilien vor; hier waren unter Warfarin die INR-Werte häufiger subtherapeutisch, Blutungen und andere UAW dennoch häufiger (5). Auch Unterschiede in der Metabolisierung (CYP2C9) könnten für Phenprocoumon sprechen (6).</p> <p><b>Fazit:</b> Grundsätzlich stimmt die AkdÄ der festgelegten Vergleichstherapie zu und hält die Übertragung der mit Warfarin erhobenen Daten trotz der pharmakokinetischen Unterschiede für vertretbar. Da keine randomisierten Vergleiche mit patientenrelevanten Endpunkten zwischen beiden Cumarinen vorliegen, bleibt jedoch eine Restunsicherheit, ob beide als ZVT als gleichwertig zu betrachten sind.</p> <p><u>Patienten mit NVAF und mindestens einem Risikofaktor, die für eine Therapie mit VKA nicht geeignet sind (ASS-Population)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ASS vorgegeben.</p> <p>Die Zulassung für Eliquis® (7) schließt diese Patientengruppe zwar mit ein, benennt sie allerdings nicht konkret, wahrscheinlich weil von der EMA eine explizite Zulassung für dieses Kollektiv abgelehnt wurde. Dies wurde vom CHMP im EPAR damit begründet, dass die Definition des Kriteriums „ungeeignet für eine VKA-Therapie“ zu subjektiv und von der Wahrnehmung der Prüfärzte und Patienten abhängig war ((8), S. 78, 82); (siehe unter „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“).</p> <p>Eine Operationalisierung für das Kriterium „ungeeignet für VKA“ hat der</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>G-BA nicht vorgegeben. Schon wegen der unklaren Definition dieses Kriteriums ist die Population in sich heterogen; sie umfasst in jedem Fall Patienten mit beispielsweise</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. zwei oder mehr Risikofaktoren oder mit Insult/TIA in der Anamnese (CHADS<sub>2</sub>-Score ≥ 2). Für diese Patienten wird, falls VKA nicht gegeben werden können, <u>in aktuellen Leitlinien vorrangig ASS + Clopidogrel empfohlen</u>, z. B. in den Leitlinien der europäischen ESC 2012 (Class IIa, LoE B) (9), der US-amerikanischen ACCP 2012 (Grade 1B) (10) und AHA/ASA 2012 (Class IIa, LoE B) (11).</li> <li>2. nur ein Risikofaktor wie Alter ≥ 75 Jahre, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II) (CHADS<sub>2</sub>-Score = 1). Für diese Patienten wird <u>in einigen Leitlinien ebenfalls vorrangig ASS + Clopidogrel empfohlen</u>, z. B. in ESC 2012 (Class IIa, LoE B) (9) und ACCP 2012 (Grade 2B) (10).</li> </ol> <p>Clopidogrel ist in Deutschland zusammen mit ASS bei „... erwachsenen Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen wenigstens ein Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse vorliegt, die keine VKA-Therapie erhalten können und die ein geringes Blutungsrisiko aufweisen ...“ (12) zugelassen und damit zumindest für eine Untergruppe der unter 1. und 2. genannten Patienten.</p> <p>Grundlage für diese Indikation von Clopidogrel ist die ACTIVE-C-Studie</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>(13), die ASS + Clopidogrel gegen ASS allein bei Patienten mit NVAF und mindestens einem Risikofaktor für Schlaganfälle (geforderte Risikofaktoren nahezu identisch mit denen in AVERROES(14)) verglichen und eine geringere Insultrate unter der Kombination fand (2,4 % vs. 3,3 % pro Jahr; <math>p &lt; 0,001</math>), allerdings bei einer höheren Rate schwerer Blutungen (2,0 % vs. 1,3 % pro Jahr; <math>p &lt; 0,001</math>). Die Basischarakteristika der Patienten in ACTIVE-C und AVERROS stimmen weitgehend überein (z. B. mittlerer CHADS<sub>2</sub>-Score = 2).</p> <p>Im klinischen Alltag erscheint der Anteil der Patienten, die in der aufgeführten Indikation mit Aggregationshemmern (Monotherapie oder duale Therapie) behandelt werden, in den letzten Jahren rückläufig – möglicherweise auch wegen der Verfügbarkeit von Rivaroxaban und Dabigatran. Beide sind in der Indikation NVAF allerdings bisher nicht mit ASS oder ASS plus Clopidogrel bei solchen Patienten verglichen worden, für die eine VKA-Therapie adäquat wäre, aber nicht gegeben werden kann.</p> <p><b>Fazit:</b> Die Wahl von ASS allein (versus einer dualen Therapie mit ASS plus Clopidogrel) als ZVT erscheint – zumindest in der Patientengruppe mit einem CHADS<sub>2</sub> - Score <math>\geq 2</math> und geringem Blutungsrisiko – nicht ausreichend begründet.</p> <p>Eine getrennte Betrachtung und Bestimmung der ZVT für die Patientengruppe mit CHADS<sub>2</sub> - Score <math>\geq 2</math> und einem CHADS<sub>2</sub> - Score = 1 wäre notwendig gewesen.</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 Dossier- bewertung, Seiten 50–67	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p><u>VKA-Population</u></p> <p>Den <u>Ausführungen zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> in der Dossierbewertung des IQWiG von Apixaban gegenüber Warfarin kann grundsätzlich gefolgt werden.</p> <p>Begründet durch die signifikanten Ergebnisse zur Gesamtmortalität, zu Schlaganfällen insgesamt und zum Kombinationsendpunkt aus Mortalität, Schlaganfällen, systemischen Embolien und schweren Blutungen ergibt sich ein Zusatznutzen, der aber nur für Patienten ab 65 Jahre nachweisbar ist. Dagegen zeigt sich bei Patienten unter 65 Jahre für diese Endpunkte numerisch sogar eine gegenläufige Tendenz. Die geringere Rate schwerer Blutungen unter Apixaban auch bei Patienten unter 65 Jahre (Interaktionstest negativ; somit Ergebnisse wie in der Gesamtgruppe) wird offenbar durch die höhere Rate an Todesfällen und Schlaganfällen aufgewogen.</p> <p>Wegen der länderspezifisch heterogenen Therapieeffekte bleibt die Übertragbarkeit der Ergebnissen der ARISTOTLE-Studie (15) auf Deutschland unklar. Daher wurden vom IQWiG trotz ihrer ausreichenden Größe und methodischen Güte aus der Studie keine Belege sondern nur Hinweise abgeleitet. Dies ist gut begründet und geht konform mit dem Methodenpapier 4.0 des IQWiG (16) und Anforderungen der EMA (17) an Einzelstudien, aus denen Belege für einen Nutzen bzw. eine Wirksamkeit abgeleitet werden sollen.</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>Den <u>Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens</u> in der Dossierbewertung durch das IQWiG kann nicht in allen Punkten gefolgt werden, obgleich das Ausmaß des Zusatznutzens hier lediglich als „beträchtlich“ und nicht – wie vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) – sogar als „erheblich“ eingeordnet wird.</p> <p>Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt in der Dossierbewertung stringent nach dem vom IQWiG entwickelten Operationalisierungsschema (18) Das Ausmaß des Zusatznutzens wird anhand der relativen Effekte auf die einzelnen Zielgrößenkategorien festgelegt. Dies führt u. a. dazu, dass bei Patienten <math>\geq 65</math> Jahren die Reduktion der Mortalität unter Apixaban gegenüber Warfarin von 8,4 % auf 7,2 % (über die Gesamtlaufzeit der ARISTOTLE-Studie) als „geringer Zusatznutzen“ kategorisiert wird, dagegen die Reduktion der Schlaganfälle von 3,3 % auf 2,4 % als „beträchtlich“. Diese Kategorisierungen des Ausmaßes des Zusatznutzens erscheinen zumindest im Vergleich nicht nachvollziehbar.</p> <p>Wenn die klinisch wesentlichen Effekte von Apixaban gegenüber Warfarin absolut und pro Jahr betrachtet werden, bleiben Risikoreduktionen der (19)</p> <table border="1" data-bbox="371 1187 1323 1342"> <tbody> <tr> <td>Mortalität</td> <td>um 0,42 % (<math>\geq 65</math> Jahre ca. 0,5 %)</td> </tr> <tr> <td>Schlaganfälle insgesamt</td> <td>um 0,32 % (<math>\geq 65</math> Jahre ca. 0,4 %)</td> </tr> <tr> <td>darunter hämorrhagische</td> <td>um 0,23 %</td> </tr> </tbody> </table>	Mortalität	um 0,42 % ( $\geq 65$ Jahre ca. 0,5 %)	Schlaganfälle insgesamt	um 0,32 % ( $\geq 65$ Jahre ca. 0,4 %)	darunter hämorrhagische	um 0,23 %	
Mortalität	um 0,42 % ( $\geq 65$ Jahre ca. 0,5 %)							
Schlaganfälle insgesamt	um 0,32 % ( $\geq 65$ Jahre ca. 0,4 %)							
darunter hämorrhagische	um 0,23 %							



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)												
	<table border="1" data-bbox="371 528 1323 715"> <tr> <td>schweren + relevanten Blutungen</td> <td>um 1,94 %</td> </tr> <tr> <td>darunter schwere</td> <td>um 0,96 %</td> </tr> <tr> <td>darunter intrakranielle (inkl. hämorrhagischer Schlaganfälle)</td> <td>um 0,47 %</td> </tr> </table> <p data-bbox="371 746 1323 911">Hieraus einen mehr als „geringen“ Zusatznutzen (nämlich „beträchtlich“) abzuleiten, scheint nicht nachvollziehbar. Zum Vergleich: In der Bewertung zu Ticagrelor (18) gründete die Bewertung „beträchtlicher“ Zusatznutzen für die Gruppe der IANSTEMI-Patienten auf absoluten Risikoreduktionen pro Jahr der</p> <table border="1" data-bbox="371 948 1323 1054"> <tr> <td>Mortalität</td> <td>um 1,5 %</td> </tr> <tr> <td>darunter kardiovaskuläre Mortalität</td> <td>um 1,3 %</td> </tr> <tr> <td>Infarktrate</td> <td>um 1,1 %</td> </tr> </table> <p data-bbox="371 1086 1323 1219"><b>Fazit:</b> Von der AkdÄ wird – anders als vom IQWiG – in der VKA-Population mit Alter ≥ 65 Jahre ein Hinweis für einen Zusatznutzen von Apixaban gegenüber Warfarin mit einem lediglich geringen Ausmaß gesehen.</p> <p data-bbox="371 1238 1323 1337">Die AkdÄ schließt sich den Aussagen des IQWiG zum fehlenden Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban gegenüber Warfarin in der VKA-Population mit Alter &lt; 65 Jahre an.</p> <p data-bbox="371 1356 1323 1383"><u>ASS-Population</u></p>	schweren + relevanten Blutungen	um 1,94 %	darunter schwere	um 0,96 %	darunter intrakranielle (inkl. hämorrhagischer Schlaganfälle)	um 0,47 %	Mortalität	um 1,5 %	darunter kardiovaskuläre Mortalität	um 1,3 %	Infarktrate	um 1,1 %	
schweren + relevanten Blutungen	um 1,94 %													
darunter schwere	um 0,96 %													
darunter intrakranielle (inkl. hämorrhagischer Schlaganfälle)	um 0,47 %													
Mortalität	um 1,5 %													
darunter kardiovaskuläre Mortalität	um 1,3 %													
Infarktrate	um 1,1 %													

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>Den <u>Ausführungen zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> von Apixaban gegenüber ASS in der Dossierbewertung durch das IQWiG kann grundsätzlich gefolgt werden.</p> <p>Probleme bereitet allerdings die Frage, auf welches Patientenkollektiv die Aussagen zum Zusatznutzen von Apixaban gegenüber ASS angewendet werden kann.</p> <p>Begründet durch die signifikanten Ergebnisse zur Gesamtrate an Schlaganfällen, zu systemischen Embolien und zum Kombinationsendpunkt aus Mortalität, Schlaganfällen, systemischen Embolien und schweren Blutungen ergibt sich ein Zusatznutzen von Apixaban für die Gesamtpopulation, obwohl schwere extrakranielle Blutungen unter Apixaban häufiger sind.</p> <p>Im Unterschied zu den Darstellungen des pU, der „Belege für einen erheblichen Zusatznutzen“ sieht, werden in der Dossierbewertung lediglich „Hinweise für einen beträchtlichen Zusatznutzen“ gesehen. Dass nur „Hinweise“ aus der AVERROS-Studie (14) abgeleitet werden, wird damit begründet, dass nachweisbare Effektmodifikationen durch die eingesetzte ASS-Dosis (erlaubt zwischen 81 und 324 mg täglich) hinsichtlich Mortalität, schwerer Blutungen und des o. g. Kombinationsendpunkts die Übertragbarkeit der Ergebnisse mindern.</p> <p>Es gilt zu ergänzen, dass die Übertragbarkeit der AVERROS-Ergebnisse auch dadurch reduziert wird, dass in der Studie keine ausreichend scharfe Definition der Patientenpopulation erfolgt, die „für eine VKA-Therapie</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>ungeeignet“ ist (siehe auch „zweckmäßige Vergleichstherapie“). Die Forderungen der EMA (17) an Einzelstudien, aus denen Belege für einen Nutzen bzw. eine Wirksamkeit abgeleitet werden sollen, sind auch aus diesem Grund nicht erfüllt.</p> <p>Ungeeignet könnten VKA bei Patienten sein mit z. B. spezifischen Kontraindikationen für VKA; potenziellen Interaktionen der notwendigen begleitenden Arzneimittel mit VKA; Abbruch einer VKA-Therapie wegen spezifischer Störwirkungen wie Blutungen, Allergien, Leberfunktionsstörungen o. ä. In der Dossierbewertung des IQWiG wird nur das Subgruppenmerkmal „nachgewiesen ungeeignet für VKA-Therapie vs. vermutet ungeeignet für VKA-Therapie“ als Effektmodifikator betrachtet. Als Kriterium für „nachgewiesen ungeeignet“ wird dabei herangezogen, dass eine früher oder aktuell durchgeführte VKA-Therapie von Prüfern und/oder Patienten als ungeeignet bewertet worden sein musste. Für die Bewertung „nachgewiesen“ wurden jedoch auch keine konkreten Kriterien vorgegeben. Hier erscheinen die Einflüsse der subjektiven Haltungen und Wertungen durch die Prüfer und/oder Patienten unzureichend kontrolliert.</p> <p>Der Aussage zum <u>Ausmaß des Zusatznutzens</u> in der Dossierbewertung des IQWiG kann grundsätzlich gefolgt werden.</p> <p>Bei der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollten jedoch nicht nur relative Effekte – wie nach dem Operationalisierungsschema des IQWiG (18) vorgesehen – betrachtet werden, sondern auch absolute.</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>Als klinisch wesentliche Effekte von Apixaban gegenüber ASS ergäben sich dabei als absolute Risikoreduktionen pro Jahr der (19)</p> <table border="1" data-bbox="371 612 1326 767"> <tr> <td>Schlaganfälle insgesamt</td> <td>um 1,74 %</td> </tr> <tr> <td>darunter behindernde Schlaganfälle</td> <td>um 1,21 %</td> </tr> <tr> <td>systemischen Embolien</td> <td>um 0,53 %</td> </tr> </table> <p>allerdings unter einer gleichzeitigen Zunahme der</p> <table border="1" data-bbox="371 847 1326 954"> <tr> <td>schweren + relevanten Blutungen</td> <td>um 1,19 %</td> </tr> <tr> <td>darunter schwere extrakraniellen Blutungen</td> <td>um 0,50 %</td> </tr> </table> <p>Da sich auch für den Kombinationsendpunkt aus Mortalität, Schlaganfällen, systemischen Embolien und schweren Blutungen eine Reduktion um 2,14 % pro Jahr ergibt, erscheint die Kategorisierung des Zusatznutzens als „beträchtlich“ prinzipiell angebracht.</p> <p><b>Fazit:</b> Die AkdÄ schließt sich den Aussagen des IQWiG zum Hinweis auf einen Zusatznutzen von Apixaban gegenüber ASS mit einem beträchtlichen Ausmaß prinzipiell an. Allerdings erscheint aus Sicht der AkdÄ unklar, ob diese Aussage auch für genau diejenigen Patienten zutrifft, für die ASS die geeignete Therapie ist, weil VKA nicht gegeben werden können.</p>	Schlaganfälle insgesamt	um 1,74 %	darunter behindernde Schlaganfälle	um 1,21 %	systemischen Embolien	um 0,53 %	schweren + relevanten Blutungen	um 1,19 %	darunter schwere extrakraniellen Blutungen	um 0,50 %	
Schlaganfälle insgesamt	um 1,74 %											
darunter behindernde Schlaganfälle	um 1,21 %											
systemischen Embolien	um 0,53 %											
schweren + relevanten Blutungen	um 1,19 %											
darunter schwere extrakraniellen Blutungen	um 0,50 %											

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 Dossier- bewertung,  Seiten 23–32, 61–62	<p><b><u>Erhebung, Abwägung und Darstellung von Nutzen und Schaden</u></b></p> <p><u>VKA-Population</u></p> <p>Um zu einer endpunktübergreifenden Aussage zum (Zusatz)nutzen zu kommen werden endpunktbezogene Nutzen- und Schadenaspekte gegeneinander abgewogen ((16), S. 39).</p> <p>Apixaban war Warfarin in der VKA-Population bei folgenden, vom IQWiG berücksichtigten Endpunkten signifikant überlegen: I) Gesamtmortalität; II) Morbidität: Schlaganfälle (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannte Ursache), Schlaganfall hämorrhagisch; III) Nebenwirkungen: Blutungen unterschiedlicher Schwere und Lokalisation; IV) kombinierter Endpunkt aus Schlaganfall (alle/unbekannte Ursachen), systemische Embolien, größere Blutungen oder Mortalität. Eine signifikante Überlegenheit von Apixaban bei den übrigen betrachteten Morbiditätsendpunkten (Schlaganfall ischämisch (mit oder ohne hämorrhagische Transformation), Schlaganfall unbekannter Ätiologie, systemische Embolie, Myokardinfarkt, TIA) zeigte sich nicht (vgl. Dossierbewertung, S. 28, 29).</p> <p>Der „hämorrhagische Schlaganfall“ umfasste in der ARISTOTLE-Studie die intrazerebralen Blutungen in Form von subduralen Blutungen, subarachnoidalen Blutungen und intraparenchymalen Blutungen (15). Die intrazerebralen Blutungen sind ein wichtiger Endpunkt, der allerdings nicht die Wirksamkeit bzw. Nutzenaspekte von Apixaban im Anwendungsgebiet erhebt sondern einen Schadensaspekt.</p> <p>Hinsichtlich der Morbiditätsendpunkte wird der Vorteil von Apixaban ge-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung,	<p>genüber Warfarin bei Patienten <math>\geq 65</math> Jahre durch einen signifikant geringeren Schaden ausreichend gut abgebildet, während ein größerer Nutzen im engeren Sinne nicht erkennbar ist. Allein der Vorteil beim Endpunkt Gesamtmortalität, der sowohl Nutzen- als auch Schadensaspekte umfasst, bildet möglicherweise auch einen größeren Nutzen von Apixaban ab, da nur der geringere Teil der „verhinderten“ Todesfälle durch Reduktion tödlicher Blutungen (inkl. tödlicher hämorrhagischer Schlaganfälle) erklärt werden kann (vgl. (19)). Weitere detaillierte Angaben zu den Todesursachen unter Apixaban versus Warfarin, die hierüber Aufschluss geben könnten, fehlen jedoch im Dossier und damit auch in der Dossierbewertung.</p> <p><b>Fazit:</b> Die in der Dossierbewertung aufgeführten Endpunkte bilden in der Gesamtbetrachtung den signifikanten Zusatznutzen von Apixaban versus Warfarin bei Patienten <math>\geq 65</math> Jahre ab, der sich aus der Abwägung von Nutzen- und Schadensaspekten ergibt. Für die Beurteilung, ob hierfür neben dem geringeren Schaden auch ein größerer Nutzen verantwortlich ist, sind die vorhandenen Daten unzureichend.</p> <p><b><u>Subpopulationen</u></b></p> <p><u>VKA-Population</u></p> <p>Wegen der länderspezifisch heterogenen Therapieeffekte bleibt die Übertragbarkeit der Ergebnissen der ARISTOTLE-Studie (15) auf Deutschland unklar (siehe unter „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seiten 75–77, 84–86	<p>Zusatznutzens).</p> <p>Zudem war die Güte der INR-Einstellung (gemessen als „Time in the Therapeutic Range“ = TTR) länder- und regionsspezifisch heterogen und die Therapieeffekte abhängig von der TTR. Auswertungen zum Einfluss der Güte der INR-Einstellung (TTR-Werte) auf die Ergebnisse des Vergleichs von Apixaban mit Warfarin sind vom pU durchgeführt und übermittelt, vom IQWiG in seiner Dossierbewertung jedoch nicht berücksichtigt worden. Als Grund für deren Nichtberücksichtigung als Effektmodifikator wird vom IQWiG angeführt, dass die TTR-Werte kein Baseline-Merkmal darstellen, sich erst im Studienverlauf ergeben und dabei durch vielfältige Faktoren beeinflusst werden können und deshalb als subgruppenbildendes Merkmal nicht geeignet sind.</p> <p>Aus rein methodischer Sicht ist dem grundsätzlich zuzustimmen. Allerdings handelte es sich bei den TTR-Werten um zentrumsbezogene Daten, die sich vermutlich über den Studienverlauf als weitgehend stabiles Merkmal dargestellt haben dürften. Ob die TTR-Werte der Zentren durch die Therapieeffekte im Verlauf der Studie oder die Studie selbst wesentlich beeinflusst wurden und ob dadurch ein möglicher Einfluss der TTR auf die Ergebnisse für Apixaban gegenüber Warfarin verzerrt wurde und ein Zusammenhang nicht mehr interpretierbar wäre, ist nicht auszuschließen, erscheint aber eher wenig wahrscheinlich.</p> <p>Für folgende Endpunkte bestehen Hinweise (im Interaktionstest <math>p &lt; 0,20</math>) dafür, dass die zentrumsbezogenen TTR-Werte einen Einfluss auf die Ergebnisse des Vergleichs Apixaban versus Warfarin hatten: Schlagan-</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>fall oder systemische Embolie; Schlaganfall; hämorrhagischer Schlaganfall; Kombinationsendpunkt aus Mortalität, Schlaganfällen, systemischen Embolien und schweren Blutungen. Bei diesen Endpunkten war der in der Gesamtpopulation nachweisbare Vorteil von Apixaban versus Warfarin für Patienten in solchen Zentren nicht mehr nachweisbar, deren TTR-Werte bei 66 % oder darüber lagen. Für die Endpunkte schwere extrakranielle Blutung und schwere Blutung ergaben sich sogar Belege (<math>p &lt; 0,05</math>), dass Apixaban in Zentren mit TTR-Werten von 66 % oder darüber keinen Vorteil gegenüber Warfarin hat (19).</p> <p>Auch aus früheren prospektiven und retrospektiven Analysen sowie aus systematischen Reviews ist bekannt, dass bei Patienten mit VHF, die mit Cumarinen behandelt werden, die Schutzwirkung vor Schlaganfällen umso günstiger ist, je höher die TTR-Werte sind, die erreicht werden. Gleichzeitig nimmt die Rate an Blutungskomplikationen mit der Höhe der TTR-Werte ab. Eine Verbesserung der TTR-Werte um 7 % könnte die Rate an schweren Blutungen um bis zu 1 % pro Jahr vermindern, eine Verbesserung um 12 % thromboembolischer Komplikationen um 1 % im Jahr reduzieren (20;21).</p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG ist statt des Einflusses der TTR-Werte der Einfluss der Region (Europa; Nordamerika; Lateinamerika; Asien und Pazifik) auf die Ergebnisse berücksichtigt worden. Die TTR-Werte lagen in deutschen Zentren jedoch noch relevant günstiger als in den europäischen Zentren: Der Median der INR-Werte im therapeutischen Bereich von 2–3 lag in Deutschland über 70 % (22), gemittelt la-</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 die INR-Werte in Deutschland zu 61 % im therapeutischen Bereich von 2–3, in Europa zu 56 %. Es ist somit wahrscheinlich, dass die Effektmodifikation für Deutschland durch den Effektmodifikator „Region“ nur unzureichend erfasst wird und der Vorteil von Apixaban gegenüber Warfarin in deutschen Zentren noch geringer ausfällt als in europäischen.</p> <p><b>Fazit:</b> Eine getrennte Darstellung der Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie für die Subgruppe der deutschen Patienten bzw. Zentren wäre von großer Bedeutung gewesen.</p>	

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

### Literaturverzeichnis

1. Hein L: Antithrombotika und Antihämorrhagika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungsreport 2012. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2012; 425-445.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa: Fachinformation: Coumadin® 5 mg. Stand: August 2008.
3. Meda Pharma GmbH & Co. KG: Fachinformation Marcumar® - 3 mg Tabletten. Stand: Dezember 2010.
4. 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.

5. Leiria TL, Pellanda L, Miglioranza MH et al.: [Warfarin and phenprocoumon: experience of an outpatient anticoagulation clinic]. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94: 41-45.
6. Beinema M, Brouwers JR, Schalekamp T, Wilffert B: Pharmacogenetic differences between warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *Thromb Haemost* 2008; 100: 1052-1057.
7. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa, PFIZER PHARMA GmbH: Fachinformation Eliquis® 5 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2013.
8. 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/WC500136575.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002148/WC500136575.pdf). Doc. Ref.: EMA/641505/2012. Stand: 20. September 2012.
9. Camm AJ, Lip GY, De CR et al.: 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation - developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012; 14: 1385-1413.
10. You JJ, Singer DE, Howard PA et al.: Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e531S-e575S.
11. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW et al.: Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; 43: 3442-3453.
12. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation Plavix® 75 mg Filmtabletten. Stand: April 2012.
13. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG et al.: Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066-2078.
14. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al.: Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806-817.
15. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al.: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation (inklusive Supplementary Appendix). *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Allgemeine Methoden - Version 4.0: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4\\_0.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf). Köln, 23.09.2011. Zuletzt geprüft: 30. März 2012.

17. EMA: Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study [online]: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003657.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf). Doc. Ref. CPME/EWP/2330/99; London, 31. Mai 2001. Zuletzt geprüft: 6. April 2013.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Ticagrelor - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: [https://www.iqwig.de/download/A11-02\\_Ticagrelor\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V\\_.pdf](https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_35a_SGB_V_.pdf). Köln, Auftrag: A11-02, Version: 1.0, Stand: 29. September 2011; IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 80. Zuletzt geprüft: 30. März 2012.
19. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa, PFIZER PHARMA GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Apixaban (neues Anwendungsgebiet) - Modul 4 B Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen: Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren. Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-212/2012-12-14\\_Modul4B\\_Apixaban.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-212/2012-12-14_Modul4B_Apixaban.pdf). Stand: 14. Dezember 2012, Zuletzt geprüft: 15. April. 2013.
20. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM et al.: Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011; 106: 968-977.
21. Wan Y, Heneghan C, Perera R et al.: Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008; 1: 84-91.
22. Wallentin L: Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warafin at Different Levels of INR Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. European Society of Cardiology - ESC-Kongress. Paris, 27.-31. August 2011.