

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Apixaban (ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten[®])

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

Modul 4 A

VTE-Prophylaxe

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 05.12.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	29
4.2.1 Fragestellung.....	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	32
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	35
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	40
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	47
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	51
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	52
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	55
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	56
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	57
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	64
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	67
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	72
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	82
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	83
4.3.1.3.1 Endpunkt.....	83
4.3.1.3.1.1 Endpunkt: Gesamtmortalität – RCT.....	84
4.3.1.3.1.2 Endpunkt: Alle VTE+Gesamtmortalität.....	86
4.3.1.3.1.3 Endpunkt: Schwere VTE +VTE-bezogener Tod.....	89
4.3.1.3.1.4 Endpunkt: Lungenembolie.....	92
4.3.1.3.1.5 Endpunkt: Schwere TVT.....	94

4.3.1.3.1.6	Endpunkt: Alle TVT	96
4.3.1.3.1.7	Endpunkt: Größere Blutungen.....	97
4.3.1.3.1.8	Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)	100
4.3.1.3.1.9	Endpunkt: Abbruch der Medikation wegen unerwünschte Ereignissen (AE).....	102
4.3.1.3.1.10	Endpunkt: Alle unerwünschte Ereignisse (AE).....	103
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	105
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen – RCT-Endpunkt: Alle VTE+Gesamtmortalität-ADVANCE-3	106
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen – RCT-Endpunkt: Alle VTE+Gesamtmortalität-ADVANCE-2	107
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen: Geschlecht – Endpunkt: Gesamtmortalität-ADVANCE-3	108
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen – Geschlecht - Endpunkt: Gesamtmortalität-ADVANCE-2	108
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen – Geschlecht - Endpunkt: Schwere VTE + VTE-bezogener Tod-ADVANCE-3	109
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen – Geschlecht - Endpunkt: Schwere VTE + VTE-bezogener Tod-ADVANCE-2	109
4.3.1.3.2.7	Subgruppenanalysen – Geschlecht - Endpunkt: Lungenembolie - ADVANCE-3	110
4.3.1.3.2.8	Subgruppenanalysen – Geschlecht -Endpunkt: Lungenembolie- ADVANCE-2	110
4.3.1.3.2.9	Subgruppenanalysen – Geschlecht -Endpunkt: Alle TVT- ADVANCE-3	111
4.3.1.3.2.10	Subgruppenanalysen – Geschlecht -Endpunkt: Alle TVT- ADVANCE-2	111
4.3.1.3.2.11	Subgruppenanalysen – Geschlecht -Endpunkt: Schwere TVT- ADVANCE-3	112
4.3.1.3.2.12	Subgruppenanalysen – Geschlecht -Endpunkt: Schwere TVT- ADVANCE-2	112
4.3.1.3.2.13	Subgruppenanalysen – Geschlecht -Endpunkt: Größere Blutungen-ADVANCE-3	113
4.3.1.3.2.14	Subgruppenanalysen – Geschlecht -Endpunkt: Größere Blutungen-ADVANCE-2	113
4.3.1.3.2.15	Subgruppenanalysen – Geschlecht -Endpunkt: SAE- ADVANCE-3	114
4.3.1.3.2.16	Subgruppenanalysen – Geschlecht -Endpunkt: SAE- ADVANCE-2	114
4.3.1.3.2.17	Subgruppenanalysen – Geschlecht -Endpunkt: Abbruch der Medikation wegen AE -ADVANCE-3.....	115
4.3.1.3.2.18	Subgruppenanalysen – Geschlecht -Endpunkt: Abbruch der Medikation wegen AE-ADVANCE-2.....	115
4.3.1.3.2.19	Subgruppenanalysen – Geschlecht -Endpunkt: Alle AE- ADVANCE-3	116
4.3.1.3.2.20	Subgruppenanalysen – Geschlecht -Endpunkt: Alle AE- ADVANCE-2	116

4.3.1.3.2.21	Subgruppenanalysen: - Alter - Endpunkt: Gesamtmortalität-ADVANCE-3	117
4.3.1.3.2.22	Subgruppenanalysen – Alter - Endpunkt: Gesamtmortalität-ADVANCE-2	117
4.3.1.3.2.23	Subgruppenanalysen – Alter - Endpunkt: Schwere VTE+VTE-bezogener Tod-ADVANCE-3	118
4.3.1.3.2.24	Subgruppenanalysen – Alter - Endpunkt: Schwere VTE+VTE-bezogener Tod-ADVANCE-2	118
4.3.1.3.2.25	Subgruppenanalysen – Alter - Endpunkt: Lungenembolie-ADVANCE-3	119
4.3.1.3.2.26	Subgruppenanalysen – Alter -Endpunkt: Lungenembolie-ADVANCE-2	119
4.3.1.3.2.27	Subgruppenanalysen – Alter -Endpunkt: Alle TVT-ADVANCE-3	120
4.3.1.3.2.28	Subgruppenanalysen – Alter -Endpunkt: Alle TVT-ADVANCE-2	120
4.3.1.3.2.29	Subgruppenanalysen – Alter -Endpunkt: Schwere TVT-ADVANCE-3	121
4.3.1.3.2.30	Subgruppenanalysen – Alter -Endpunkt: Schwere TVT-ADVANCE-2	121
4.3.1.3.2.31	Subgruppenanalysen – Alter -Endpunkt: Größere Blutungen-ADVANCE-3	122
4.3.1.3.2.32	Subgruppenanalysen – Alter -Endpunkt: Größere Blutungen-ADVANCE-2	122
4.3.1.3.2.33	Subgruppenanalysen – Alter -Endpunkt: SAE-ADVANCE-3	123
4.3.1.3.2.34	Subgruppenanalysen – Alter -Endpunkt: SAE-ADVANCE-2	123
4.3.1.3.2.35	Subgruppenanalysen – Alter -Endpunkt: Abbruch der Medikation wegen AE -ADVANCE-3	124
4.3.1.3.2.36	Subgruppenanalysen – Alter -Endpunkt: Abbruch der Medikation wegen AE-ADVANCE-2	125
4.3.1.3.2.37	Subgruppenanalysen – Alter -Endpunkt: Alle AE-ADVANCE-3	125
4.3.1.3.2.38	Subgruppenanalysen – Alter -Endpunkt: Alle AE-ADVANCE-2	126
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	127
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	136
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	136
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	137
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	137
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	137
4.3.2.1.3.1	Endpunkt – indirekte Vergleiche aus RCT	137
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	139
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	139
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	139
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	140
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	141
4.3.2.2.3.1	Endpunkt– nicht randomisierte vergleichende Studien	141

4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	142
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	142
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	142
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	142
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	143
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	143
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	143
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	143
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	144
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	144
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	145
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	150
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	151
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	152
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	152
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	152
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	152
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	153
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	154
4.7	Referenzliste Modul 4	155
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		159
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		161
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund		173
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien		175
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....		176
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien - RCT		177
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		190

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Verfügbarkeit von Daten zu patientenrelevanten Endpunkten	18
Tabelle 4-2: Klassifizierung von Ergebnissicherheit in RCT gemäß IQWiG-Kriterien	19
Tabelle 4-3: Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT nach IQWiG-Kriterien	20
Tabelle 4-4: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	22
Tabelle 4-5: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien und Begründung der Auswahl.....	32
Tabelle 4-7: Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in RCT nach IQWiG-Kriterien	39
Tabelle 4-8: Zielgrößen prädefinierter Endpunkte in RCT und deren Operationalisierung in patientenrelevante Endpunkte	42
Tabelle 4-9: ADVANCE-3 – Vergleich der Konfidenzintervalle berechnet nach LN-Methode und der Methode nach Fieller	50
Tabelle 4-10: Prädefinierte Subgruppen der eingeschlossenen Phase III-Studien.....	54
Tabelle 4-11: Subgruppen (Alter, Geschlecht) für die posteriori zehn definierten patientenrelevanten Endpunkte	54
Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Status: 01.10.2011).....	58
Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-14: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-16: Demographische Kennzahlen und Basisdaten der ADVANCE-3 Studie.....	75
Tabelle 4-17: Demographische Kennzahlen und Basisdaten der ADVANCE-2 Studie.....	78
Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Endpunkt: Gesamtmortalität	84
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Endpunkt: Gesamtmortalität aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Endpunkt: Alle VTE+Gesamtmortalität	86
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Alle VTE + Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Endpunkt: Alle VTE + Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Endpunkt: Schwere VTE + VTE-bezogener Tod ...	89
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schwere VTE + VTE-bezogener Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Endpunkt: Schwere VTE+VTE-bezogener Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Endpunkt: Lungenembolie	92
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Lungenembolie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Endpunkt: Lungenembolie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Endpunkt: Schwere TVT	94
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt schwere TVT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Endpunkt: Schwere TVT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Endpunkt: Alle TVT	96
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt alle TVT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Endpunkt: Alle TVT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Endpunkt: Größere Blutungen	97
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt größere Blutungen in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Endpunkt: Größere Blutungen aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-44: Verträglichkeitsendpunkte bei Hüftgelenksersatz (ADVANCE-3).....	99
Tabelle 4-45: Verträglichkeitsendpunkt bei Kniegelenksersatz (ADVANCE-2)	100
Tabelle 4-46: Operationalisierung von Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)	100

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Endpunkt: Abbruch der Medikation wegen unerwünschte Ereignissen (AE)	102
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Abbruch der Medikation wegen unerwünschte Ereignissen (AE) in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Endpunkt: Abbruch der Medikation wegen unerwünschten Ereignissen (AE) aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Endpunkt: Alle unerwünschte Ereignisse (AE)	103
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Alle unerwünschte Ereignisse (AE) in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Endpunkt: Alle unerwünschte Ereignisse (AE) aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-55: Primärer Wirksamkeitsendpunkt (alle VTE-Ereignisse+Gesamtmortalität) in prädefinierte Subgruppen der eingeschlossenen VTE-Phase III-Studien zum Hüftgelenkersatz (ADVANCE-3)	106
Tabelle 4-56: Primärer Wirksamkeitsendpunkt (alle VTE-Ereignisse+Gesamtmortalität) in prädefinierte Subgruppen der Kniegelenkersatzstudie (ADVANCE-2)	107
Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Gesamtmortalität (ADVANCE-3)	108
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Gesamtmortalität (ADVANCE-2)	108
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Schwere VTE+ VTE-bezogener Tod (ADVANCE-3)	109
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Schwere VTE+ VTE-bezogener Tod (ADVANCE-2)	109
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Lungenembolie (ADVANCE-3)	110
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Lungenembolie (ADVANCE-2)	110
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Alle TVT (ADVANCE-3)	111
Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Alle TVT (ADVANCE-2)	111
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Schwere TVT (ADVANCE-3)	112
Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Schwere TVT (ADVANCE-2)	112

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Größere Blutungen (ADVANCE-3).....	113
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Größere Blutungen (ADVANCE-2).....	113
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt SAE (ADVANCE-3)	114
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt SAE (ADVANCE-2)	114
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Abbruch der Medikation wegen AE (ADVANCE-3)	115
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Abbruch der Medikation wegen AE (ADVANCE-2)	115
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Alle AE	116
Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt: Alle AE (ADVANCE-2)	116
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Gesamtmortalität (ADVANCE-3)	117
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Gesamtmortalität (ADVANCE-2)	117
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Schwere VTE+VTE-bezogener Tod (ADVANCE-3)	118
Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Schwere VTE+VTE-bezogener Tod (ADVANCE-2)	118
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Lungenembolie (ADVANCE-3)	119
Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Lungenembolie (ADVANCE-2)	119
Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Alle TVT (ADVANCE-3)	120
Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Alle TVT (ADVANCE-2)	120
Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Schwere TVT (ADVANCE-3)	121
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Schwere TVT (ADVANCE-2)	121
Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Größere Blutungen (ADVANCE-3)	122
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Größere Blutungen (ADVANCE-2)	122
Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: SAE (ADVANCE-3)....	123

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: SAE (ADVANCE-2)....	123
Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Abbruch der Medikation wegen AE (ADVANCE-3)	124
Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Abbruch der Medikation wegen AE (ADVANCE-2)	125
Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Alle AE (ADVANCE-3).....	125
Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Alle AE (ADVANCE-2).....	126
Tabelle 4-93: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	128
Tabelle 4-94: Nutzenbewertung von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	135
Tabelle 4-95: Matrix der Endpunkte indirekte Vergleiche – entfällt –	137
Tabelle 4-96: Zusammenfassung indirekte Vergleiche – entfällt –	138
Tabelle 4-97: Operationalisierung von Endpunkten indirekte Vergleiche – entfällt –	138
Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials indirekte Vergleiche – entfällt –	138
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Endpunkt aus RCT für <i>indirekte Vergleiche</i> – entfällt	138
Tabelle 4-100: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	138
Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	140
Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	141
Tabelle 4-103: Operationalisierung von Endpunkt nicht randomisierte Studien - entfällt - ..	141
Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	141
Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte für Endpunkt – nicht randomisierte Studien - entfällt –	141
Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	143
Tabelle 4-107: Operationalisierung von Endpunkt: weitere Untersuchungen - entfällt –	143
Tabelle 4-108: Zusatznutzen von Apixaban nach Wahrscheinlichkeit und Ausmaß hinsichtlich aller patientenrelevanten Endpunkte	149
Tabelle 4-109: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	151
Tabelle 4-110: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	152
Tabelle 4-111: Übersicht der Studienregisterrecherchen	161
Tabelle 4-112: Abgeschlossene, laufende und abgebrochenen Studien des zu bewertenden <i>ClinicalTrials.gov</i> -Portal.....	162

Tabelle 4-113: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund.....	173
Tabelle 4-114 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	175
Tabelle 4-115 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	176
Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie, ADVANCE-3	179
Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Studie Nr. 17, ADVANCE-2	184
Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Studie Nr. 16 – ADVANCE-3 Hüftgelenkersatz.....	190

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flow-Chart zur Selektion aller randomisierten, kontrollierten klinischen Studien von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im bewerteten Indikationsgebiet.	63
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Abbildung 3: Flussdiagramm des resultierenden Studienpools– Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Abbildung 4: Studiendesign zu ADVANCE-3 bei Patienten mit Hüftgelenksersatz	73
Abbildung 5: Studienaufnahme (Enrollment), Randomisierung und ITT- bzw. PP-Analyse bei ADVANCE-3	74
Abbildung 6: Studiendesign zu ADVANCE-2 bei Patienten mit Kniegelenksersatz	76
Abbildung 7: Studienaufnahme (Enrollment), Randomisierung und ITT- bzw. PP-Analyse bei ADVANCE-2	77
Abbildung 8: Übersicht aktueller Studien zum Lungenembolierisiko mit Enoxaparin bei Kniegelenksersatz.....	93

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACCP	American College of Chest Physicians
ACS	Acute Coronary Syndrome – Akutes Koronarsyndrom
AE	Adverse Event - Unerwünschtes Ereignis
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASS	Acetylsalicylsäure
ARR	Absolute Risikoreduktion
AWMF	Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften
BID	bis in diem - 2mal täglich
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body Mass Index
BMS	Bristol-Myers Squibb
BV	Bioverfügbarkeit
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CRNM	Klinisch relevante nicht schwere Blutungen (Clinical relevant non major bleeding)
d	Tag (Day)
DDD	Daily Defined Dose (definierte Tagesdosis)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EMA	European Medicinal Agency – Europäische Zulassungsagentur
EbM	Evidenzbasierte Medizin
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
EG	Europäische Gemeinschaft

Abkürzung	Bedeutung
EMA	European Medicine Agency
FI	Fachinformation
h	Stunde (hour)
HIT	Heparininduzierte Thrombozytopenie
ICAC	Independent Central Adjudication Committee
ICH	International Conference on Harmonisation
INR	International Normalized Ratio (Prothrombinzeit)
IQR	Interquartil Range - Interquartilsabstand
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISTH Leitlinien	International Society on Thrombosis and Haemostasis - Leitlinien
ITT	Intention to treat
KG	Körpergewicht
KI (95%)	95% Konfidenzintervall
LE	Lungenembolie
LN-Methode	Logarithmus-Methode
n.a.	Nicht anwendbar
n.b.	Nicht bestimmbar
n.d.	Nicht durchgeführt
NMH	Niedermolekulares Heparin
NNT	Number needed to treat
n.s.	Nicht signifikant (in der Regel $p > 0,05$)
PTS	Postthrombotisches Syndrom
OD	1mal täglich (once daily)
OP	Operation
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
RRR	Relative Risikoreduktion

Abkürzung	Bedeutung
SAE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Serious Adverse Event
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
Tgl.	Täglich
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TVT	Tiefe Beinvenenthrombose
US	United States – US-amerikanisch
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA vom 20.01.2011
VTE	Venöse Thromboembolien
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

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

Im Rahmen dieses Nutzendossiers wird dabei folgende medizinische Fragestellung untersucht:

Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen bei der Prophylaxe venöser Thromboembolien mit der 2mal täglichen, oralen Gabe von 2,5 mg Apixaban gegenüber der einmal täglichen, subkutanen Injektion von Enoxaparin 40 mg (zweckmäßige Vergleichstherapie) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bei erwachsenen Patienten, die sich elektiven Hüftgelenks- bzw. Kniegelenksersatzoperationen unterziehen müssen?

Datenquellen

In vier öffentlich zugänglichen Studienregistern (clinicaltrials.org, clinicalresults.org, ICTRP, sowie clinicaltrialsregister.eu) wurden alle klinischen Studien von Apixaban von zwei unabhängigen Reviewern am 10.10.2011 bzw. 21.10.2011 gesucht. Es wurden alle randomisierten, kontrollierten klinischen Studien (RCT) von Apixaban gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet „Zur Prophylaxe VTE bei erwachsenen Patienten mit elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen“ berücksichtigt. Die Bewertung erfolgte auf der Grundlage der Daten aus den finalen Berichten der Zulassungsstudien (2); (3). Eine bibliographische Recherche war gemäß Verfo des G-BA nicht erforderlich, da keines der genannten Kriterien für die Notwendigkeit einer Suche erfüllt war.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es wurden alle randomisierten klinischen Vergleichsstudien von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (gemäß Festlegung durch den G-BA) bei erwachsenen Patienten mit elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen bewertet, die die in den relevanten Leitlinien geforderte Mindestprophylaxedauer erfüllten. Insgesamt gibt es zurzeit 17 randomisierte, kontrollierte, klinische Studien mit Apixaban; davon vier in dem Indikationsgebiet Prophylaxe venöser Thromboembolien nach großen orthopädischen Operationen. In zwei dieser Studien wurde ein Dosierregime in der Vergleichsgruppe eingesetzt, das in Deutschland nicht zugelassen ist und deren Dosierstärken in Deutschland nicht verfügbar sind. In den beiden Studien (ADVANCE-3 und ADVANCE-2) wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Enoxaparin in dem in Deutschland zugelassenen Dosierregime) geprüft. Diese beiden Studien sind Gegenstand des vorliegenden Dossiers zur Nutzenbewertung und sind identisch mit den in der aktuellen Fachinformation von ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten mit dem Wirkstoff Apixaban aufgeführten Studien (4).

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

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

Als patientenrelevante Endpunkte wurden identifiziert:

- Gesamtmortalität
- Kombiniertes Endpunkt: alle VTE und Gesamtmortalität (primärer Endpunkt)
- Kombiniertes Endpunkt: alle schwerwiegende VTE und VTE-bezogener Tod (sekundärer Endpunkt)
- Lungenembolie (LE)
- Schwere tiefe Beinvenenthrombosen (TVT)
- Alle tiefen Beinvenenthrombosen (TVT)
- Größere Blutungen (primärer Verträglichkeitsendpunkt)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)
- Absetzen der Studienmedikation wegen unerwünschte Ereignisse (AE)
- Unerwünschte Ereignisse (AE)

Für beide Studien liegen Daten für alle als patientenrelevant identifizierten Endpunkte vor.

Tabelle 4-1: Verfügbarkeit von Daten zu patientenrelevanten Endpunkten

Studien-Akronym	Gesamtmortalität	Kombinierter Endpunkt: alle VTE und Gesamtmortalität (primärer Endpunkt)	Kombinierter Endpunkt: alle schwerwiegende VTE und VTE-bezogener Tod (sekundärer Endpunkt)	Lungenembolien (LE)	Schwere TVT	Alle TVT	Größere Blutungen	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)	Absetzen der Studienmedikation wegen AE	Unerwünschte Ereignisse (AE)
ADVANCE-3 (2)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
ADVANCE-2 (3)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Es folgte eine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene nach den in der VerfO des G-BA (1) festgelegten Kriterien in *hoch* oder *niedrig*. Beide Studien wurden von einem unabhängigen, zentralen Auswertungskomitee (Independent Central Adjudication Committee, ICAC) hinsichtlich der primären und sekundären Endpunkte bewertet ohne Kenntnis der jeweiligen Gruppenzugehörigkeit.

Beurteilung des Verzerrungspotenzials

Im Anschluss an die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte die Klassifizierung der Nutzenbewertung für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben in *Beleg*, *Hinweis*, *Anhaltspunkt* oder *kein nachgewiesener Zusatznutzen*.

Grundlage für die Klassifizierung sind die in dem aktuellen Methodenpapier des IQWiG (Version 4.0 vom 23.09.2011) festgelegten Anforderungen (5).

Tabelle 4-2: Klassifizierung von Ergebnissicherheit in RCT gemäß IQWiG-Kriterien

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

a: Ausführliche Erläuterung siehe Punkt 4.2.4

Als kein nachgewiesener Zusatznutzen wurde definiert, wenn keine der Aussagen (Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt) zutraf.

Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens

Die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung fordert, dass im Dossier darzulegen und zu bewerten ist, „in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt“. Dazu wurde eine Klassifizierung in sechs Kategorien gewählt: 1) erheblicher Zusatznutzen, 2) beträchtlicher Zusatznutzen, 3) geringer Zusatznutzen, 4) nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, 5) kein Zusatznutzen und 6) geringerer Zusatznutzen (6).

Das IQWiG entwickelt zurzeit auf Basis der gesetzlichen Vorgaben eine Methodik, die das Ausmaß des Zusatznutzens operationalisiert. In einer ersten Bewertung zur Nutzenbewertung eines Antithrombotikums hat das IQWiG dabei folgende Darstellung gewählt, die für die Nutzenbewertung für Apixaban übernommen wurde (5); (7).

Tabelle 4-3: Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT nach IQWiG-Kriterien

Zusatznutzen	Erheblich nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens	Heilung	Erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer	Langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen	Weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen
	Beträchtlich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens	Spürbare Linderung der Erkrankung	Moderate Verlängerung der Lebensdauer	Abschwächung schwerwiegender Symptome	Relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen Bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen
	Gering gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens			Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen	Relevante Vermeidung von Nebenwirkungen

Einschränkend muss festgestellt werden, dass sehr seltene, schwerwiegende Nebenwirkungen wie z.B. eine heparininduzierte Thrombozytopenie, die im Rahmen von confirmatorischen klinischen Studien aufgrund der niedrigen Inzidenz nicht zuverlässig erfasst werden können, nicht berücksichtigt werden. Dies ist vor dem Hintergrund zu sehen, dass bei der Anwendung von Apixaban aufgrund der Molekülstruktur nach wissenschaftlichem Kenntnisstand nicht mit einer heparininduzierten Thrombozytopenie zu rechnen ist (8) und damit ein nach dieser Methodik erheblicher Zusatznutzen bestehen würde. Solche logisch ableitbaren Nutzen werden mit dieser Systematik nicht berücksichtigt. Die heparininduzierte Thrombozytopenie ist für Apixaban keine Kontraindikation und auch keine Nebenwirkung von Apixaban (4). Da sich diese seltene, aber oftmals tödliche verlaufende Nebenwirkung nicht in prospektiven, confirmatorischen Studien untersuchen lässt, wurde der Zusatznutzen mit der Ergebnissicherheit „Anhaltspunkt“ klassifiziert.

Auch andere evidente Nebenwirkungen, die bei subkutaner Injektion auftreten wie z.B. Injektionshämatome oder Nadelstichverletzungen und die bei oraler Gabe grundsätzlich nicht zu erwarten sind, ohne dass es dafür confirmatorischer, klinischer Studien bedarf, sind nicht bzw. noch nicht erfasst. Das Fehlen von bestimmten Nebenwirkungen wie z.B. Injektionshämatome – basierend auf den Angaben der aktuellen Fachinformationen – wurde aufgrund fehlender RCT mit der Ergebnissicherheit „Anhaltspunkt“ klassifiziert. (4); (9).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen in der Indikation Prophylaxe einer venösen Thromboembolie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden in zwei randomisierten klinischen Studien ADVANCE-3 (Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatzoperationen) und ADVANCE-2 (Patienten mit elektiven Kniegelenkersatzoperationen) geprüft. In beiden Studien wurde Apixaban gegen den Wirkstoff Enoxaparin verglichen, welcher der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA entspricht.

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden für die Nutzenbewertung herangezogen:

- Gesamtmortalität
- Alle VTE und Gesamtmortalität
- Schwere VTE und VTE-bezogener Tod
- Lungenembolien
- Schwere TVT
- Alle TVT
- Größere Blutungen
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Absetzen der Studienmedikation wegen unerwünschter Ereignisse
- Alle unerwünschten Ereignisse

Die Ergebnisse der beiden Studien sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 4-4: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Endpunkt	Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatzoperationen (ADVANCE-3)			Patienten mit elektiven Kniegelenkersatzoperationen (ADVANCE-2)		
	Apixaban	Enoxa- parin	ARR p-Wert	Apixaban	Enoxa- parin	ARR p-Wert
Gesamtmortalität*						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	3/2.708 0,11%	1/2.699 0,04%	+0,07%	2/1.528 0,13%	0/1.529 0,00%	+0,13%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	2,99 (0,31-28,73)		p=0,625	n.b. n.b.		p=0,250
Alle VTE/Gesamtmortalität						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	27/1.949 1,39%	74/1.917 3,86%	-2,47 %	147/976 15,06%	243/997 24,37%	-9,31%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,36 (0,23- 0,56)**		p<0,001	0,62 (0,51-0,74)		p<0,001
Schwere VTE/VTE-bezogener Tod						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	10/2.199 0,45%	25/2.195 1,14%	-0,69%	13/1.195 1,09%	26/1.199 2,17%	-1,08%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,40 (0,19- 0,83)**		p=0,011	0,50 (0,26-0,97)		p=0,037
Lungenembolie*						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	3/2.708 0,11%	5/2.699 0,19%	-0,08%	4/1.528 0,26%	0/1.529 0,00%	+0,26%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,60 (0,14- 2,50)		p=0,507	n.b. n.b.		p=0,062
Schwere TVT						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	7/2.196 0,32%	20/2.190 0,91%	-0,59%	9/1.192 0,76%	26/1.199 2,17%	-1,41%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,35 (0,15- 0,82)		p=0,012	0,35 (0,16-0,74)		p=0,004

n.b.) nicht bestimmbar

* Da aufgrund der kleinen Ereigniszahlen die Voraussetzungen zur Durchführung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson nicht erfüllt waren, wurde Fisher's Exakter Test durchgeführt.

** Die ursprünglich in der ADVANCE-3-Studie verwendete Fieller-Methode zur Berechnung des Konfidenzintervalls des relativen Risikos (siehe Abschnitt 4.2.5.3) ergab für den Endpunkt alle VTE / Gesamtmortalität ein 95%-Konfidenzintervall von (0,22-0,54) und für den Endpunkt Schwere VTE / VTE-bezogener Tod ein 95%-Konfidenzintervall von (0,15-0,80).

*** Die ursprünglich in der ADVANCE-2-Studie verwendete stratifizierte Analyse (siehe Abschnitt 4.2.5.3) ergab für den Endpunkt Größere Blutungen einen p-Wert von 0,301.

Tabelle 4-4: (Fortsetzung): Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Endpunkt	Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatzoperationen (ADVANCE-3)			Patienten mit elektiven Kniegelenkersatzoperationen (ADVANCE-2)		
	Apixaban	Enoxa- parin	ARR p-Wert	Apixaban	Enoxa- parin	ARR p-Wert
Alle TVT						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	22/1.944 1,13%	68/1.911 3,56%	-2,43%	142/971 14,62%	243/997 24,37%	-9,75%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,32 (0,20- 0,51)		p<0,001	0,60 (0,50-0,72)		p<0,001
Größere Blutungen						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	22/2.673 0,82%	18/2.659 0,68%	+0,14%	9/1.501 0,60%	14/1.508 0,93%	-0,33%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	1,22 (0,65- 2,26)		p=0,536	0,65 (0,28-1,49)		p=0,300 ***
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	184/2.673 6,88%	172/2.659 6,47%	+0,41%	72/1.501 4,80%	88/1.508 5,84%	-1,04%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	1,06 (0,87- 1,30)		p=0,544	0,82 (0,61-1,11)		p=0,204
Abbruch der Medikation wegen unerwünschter Ereignisse (AE)						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	91/2.673 3,40%	111/2.659 4,17%	-0,77%	40/1.501 2,66%	44/1.508 2,92%	-0,26%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,82 (0,62- 1,07)		p=0,141	0,91 (0,60-1,39)		p=0,674
Alle unerwünschten Ereignisse (AE)						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	1.752/2.673 65,4%	1.811/2.659 68,11%	-2,57%	786/1.501 52,37%	836/1.508 55,44%	-3,07%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,96 (0,93- 1,00)		p=0,047	0,94 (0,88-1,01)		p=0,091

n.b.) nicht bestimmbar

* Da aufgrund der kleinen Ereigniszahlen die Voraussetzungen zur Durchführung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson nicht erfüllt waren, wurde Fisher's Exakter Test durchgeführt.

** Die ursprünglich in der ADVANCE-3-Studie verwendete Fieller-Methode zur Berechnung des Konfidenzintervalls des relativen Risikos (siehe Abschnitt 4.2.5.3) ergab für den Endpunkt Alle VTE / Gesamtmortalität ein 95%-Konfidenzintervall von (0,22-0,54) und für den Endpunkt Schwere VTE / VTE-bezogener Tod ein 95%-Konfidenzintervall von (0,15-0,80).

*** Die ursprünglich in der ADVANCE-2-Studie verwendete stratifizierte Analyse (siehe Abschnitt 4.2.5.3) ergab für den Endpunkt Größere Blutungen einen p-Wert von 0,301.

Mortalität:

In beiden Studien zeigten sich keine klinisch relevanten bzw. statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Anzahl der absoluten Ereignisse mit einer Spannweite von null bis drei Ereignisse pro Behandlungsgruppe ist zu gering, um Unterschiede in der Mortalität festzustellen.

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen

Morbidität:

Die medizinischen Fachgesellschaften haben in ihrer aktuellen Leitlinie als Qualitätsziele bei der Prophylaxe der venösen Thromboembolie folgendes definiert (10):

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

Es wurden hinsichtlich **Morbidität** folgende patientenrelevante Endpunkte identifiziert:

Kombinierter Endpunkt bestehend aus Gesamtmortalität und alle VTE (primärer Wirksamkeitsendpunkt)

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen in Hinblick auf den patientenrelevanten, kombinierten Endpunkt bestehend aus Gesamtmortalität und alle VTE. In der ADVANCE-3-Studie bei elektivem Hüftgelenksersatz war die Inzidenz mit 1,39% unter Apixaban signifikant niedriger als mit 3,86% unter Enoxaparin. Dies entspricht einem relativen Risiko von 0,36 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,23-0,56. In der ADVANCE-2-Studie bei elektivem Kniegelenksersatz war die Inzidenz mit 15,06% unter Apixaban signifikant niedriger als mit 24,37% unter Enoxaparin. Dies entspricht einem relativen Risiko von 0,62 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,51-0,74.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: Beträchtlich

Kombinierter Endpunkt bestehend aus schwerer VTE und VTE-bezogener Tod (sekundärer Wirksamkeitsendpunkt)

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen in Hinblick auf den patientenrelevanten, kombinierten Endpunkt bestehend aus: VTE-bezogener Tod und schwere VTE. In der ADVANCE-3-Studie bei elektivem Hüftgelenksersatz war die Inzidenz mit 0,45% unter Apixaban signifikant niedriger als mit 1,14% unter Enoxaparin. Dies entspricht einem relativen Risiko von 0,40 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,19-0,83.

In der ADVANCE-2-Studie bei elektivem Kniegelenksersatz war die Inzidenz mit 1,09% unter Apixaban signifikant niedriger als mit 2,17% unter Enoxaparin. Dies entspricht einem relativen Risiko von 0,50 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,26-0,97.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: Beträchtlich

Lungenembolie (weiterer Wirksamkeitsendpunkt)

In der ADVANCE-3-Studie bei elektiven Hüftgelenksersatz war die Inzidenz mit 0,11% unter Apixaban vergleichbar mit 0,19% unter Enoxaparin (RR 0,60; 95% KI [0,14- 2,50]). In der ADVANCE-2-Studie bei elektiven Kniegelenksersatz war die Inzidenz mit 0,26% unter Apixaban vergleichbar mit 0,00% unter Enoxaparin (RR und 95% KI: n.b.).

Die Anzahl der absoluten Ereignisse mit einer Spannweite von null bis fünf Ereignissen pro Behandlungsgruppe ist zu gering, um Unterschiede in der Lungenembolierate festzustellen.

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen

Schwere TVT (weiterer Wirksamkeitsendpunkt)

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen in Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt schwere TVT. In der ADVANCE-3-Studie bei elektivem Hüftgelenksersatz war die Inzidenz mit 0,32% unter Apixaban signifikant niedriger als mit 0,91% unter Enoxaparin. Dies entspricht einem relativen Risiko von 0,35 und einem 95% Konfidenzintervall von [0,15-0,82]. In der ADVANCE-2-Studie bei elektivem Kniegelenksersatz war die Inzidenz mit 0,76% unter Apixaban signifikant niedriger als mit 2,17% unter Enoxaparin. Dies entspricht einem relativen Risiko von 0,35 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,16-0,74.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: Beträchtlich

Alle TVT (weiterer Wirksamkeitsendpunkt)

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen in Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt alle TVT. In der ADVANCE-3-Studie bei elektivem Hüftgelenksersatz war die Inzidenz mit 1,13% unter Apixaban signifikant niedriger als mit 3,56% unter Enoxaparin. Dies entspricht einem relativen Risiko von 0,32 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,20-0,51. In der ADVANCE-2-Studie bei elektivem Kniegelenksersatz war die Inzidenz mit 14,62% unter Apixaban signifikant niedriger als mit 24,37% unter Enoxaparin. Dies entspricht einem relativen Risiko von 0,60 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,50-0,72.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: Beträchtlich

Nebenwirkungen:

Es wurden hinsichtlich **Nebenwirkungen** folgende patientenrelevante Endpunkte identifiziert.

- Größere Blutungen
- Alle schwerwiegende unerwünschten Ereignisse (SAE)
- Abbruch der Medikation wegen unerwünschten Ereignissen.
- Alle unerwünschten Ereignisse (AE)

Größere Blutungen (primärer Verträglichkeitsendpunkt)

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keinen Zusatznutzen in Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt größere Blutungen. In der ADVANCE-3-Studie bei elektivem Hüftgelenkersatz war die Inzidenz von größeren Blutungen mit 0,82% unter Apixaban nicht signifikant häufiger als unter Enoxaparin mit 0,68% (RR 1,22 95% KI [0,65-2,26]). In der ADVANCE-2-Studie bei elektiven Kniegelenkersatzoperationen war die Inzidenz größerer Blutungen mit 0,60% unter Apixaban nicht signifikant verschieden von Enoxaparin mit 0,93% (RR 0,65; 95% KI [0,28-1,49]).

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keinen Zusatznutzen in Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. In der ADVANCE-3-Studie bei elektiven Hüftgelenkersatz war die Inzidenz mit 6,88% unter Apixaban nicht signifikant höher als unter Enoxaparin mit 6,47% (RR 1,06; 95% KI [0,87-1,30]). In der ADVANCE-2-Studie bei elektiven Kniegelenkersatz betrug die Inzidenz mit 4,80% unter Apixaban im Vergleich zu 5,84% unter Enoxaparin (RR 0,82; 95% KI [0,61-1,11]).

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen

Abbruch der Medikation wegen unerwünschter Ereignisse (AE)

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keinen Zusatznutzen in Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt Abbruch wegen AE. In der ADVANCE-3-Studie bei elektiven Hüftgelenkersatzoperationen war die Inzidenz mit 3,40% unter Apixaban vergleichbar mit 4,17% unter Enoxaparin (RR 0,82; 95% KI [0,62- 1,07]). In der ADVANCE-2-Studie bei elektiven Kniegelenkersatzoperationen war die Inzidenz mit 2,66% unter Apixaban vergleichbar mit 2,92% unter Enoxaparin (RR 0,91; 95% KI [0,60- 1,39]).

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen

Alle unerwünschten Ereignisse (AE)

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Hinweis für einen Zusatznutzen in Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt alle AE. In der ADVANCE-3-Studie bei elektivem Hüftgelenksersatz war die Inzidenz mit 65,54% unter Apixaban niedriger als mit 68,11% unter Enoxaparin. Dies entspricht einem relativen Risiko von 0,96 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,93-1,00. In der ADVANCE-2-Studie bei elektivem Kniegelenksersatz war die Inzidenz mit 52,37% unter Apixaban niedriger als mit 55,44% unter Enoxaparin, jedoch nicht statistisch signifikant.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Hinweis; Ausmaß: Gering

Tabelle 4-5: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b																						
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung																							
A	Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen	<p>Ja</p> <p><u>Zusammenschau der Ergebnisse:</u> Beleg eines beträchtlichen Zusatznutzens</p> <p><u>Patientenrelevante Endpunkte:</u></p> <table> <tr> <td>Alle VTE+Gesamtmortalität</td> <td>Beträchtlich, Beleg</td> </tr> <tr> <td>Schwere VTE-VTE-bezogener Tod</td> <td>Beträchtlich, Beleg</td> </tr> <tr> <td>Schwere TVT</td> <td>Beträchtlich, Beleg</td> </tr> <tr> <td>Alle TVT</td> <td>Beträchtlich, Beleg</td> </tr> <tr> <td>Alle AE</td> <td>Gering, Hinweis</td> </tr> <tr> <td>Vermeidung von HIT Typ II</td> <td>Erheblich,</td> </tr> <tr> <td>Anhaltspunkt</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Vermeidung von Injektionshämatome</td> <td>Gering,</td> </tr> <tr> <td>Anhaltspunkt</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Vermeidung von Nadelstichverletzungen:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Anhaltspunkt</td> <td>Gering,</td> </tr> </table>	Alle VTE+Gesamtmortalität	Beträchtlich, Beleg	Schwere VTE-VTE-bezogener Tod	Beträchtlich, Beleg	Schwere TVT	Beträchtlich, Beleg	Alle TVT	Beträchtlich, Beleg	Alle AE	Gering, Hinweis	Vermeidung von HIT Typ II	Erheblich,	Anhaltspunkt		Vermeidung von Injektionshämatome	Gering,	Anhaltspunkt		Vermeidung von Nadelstichverletzungen:		Anhaltspunkt	Gering,
Alle VTE+Gesamtmortalität	Beträchtlich, Beleg																							
Schwere VTE-VTE-bezogener Tod	Beträchtlich, Beleg																							
Schwere TVT	Beträchtlich, Beleg																							
Alle TVT	Beträchtlich, Beleg																							
Alle AE	Gering, Hinweis																							
Vermeidung von HIT Typ II	Erheblich,																							
Anhaltspunkt																								
Vermeidung von Injektionshämatome	Gering,																							
Anhaltspunkt																								
Vermeidung von Nadelstichverletzungen:																								
Anhaltspunkt	Gering,																							
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p>																								

Der medizinische Zusatznutzen von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als therapeutische Verbesserung nach § 35 (1) SGB V ist für bestimmte patientenrelevante Endpunkte nachgewiesen. Dieser Zusatznutzen konnte für jedes der beiden Patientenkollektive (Hüft- und Kniegelenksersatz) in separaten konfirmatorischen Studien der Evidenzstufe Ib nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin nachgewiesen werden.

Für die folgend genannten vier patientenrelevanten Endpunkte mit jeweils ca. einer Halbierung der Ereignisraten unter Apixaban gegenüber Enoxaparin (siehe [Tabelle 4-5](#)) konnte **ein beträchtlicher Zusatznutzen** belegt werden:

- Kombiniertes Endpunkt: alle VTE+Gesamtmortalität,
- Kombiniertes Endpunkt: schwere VTE+VTE-bezogener Tod,
- alle TVT und
- schwere TVT.

Diese Bewertung ist konsistent mit der Beurteilung der Europäischen Zulassungsbehörde, die zusammenfassend unter Nutzen-/Risiko Balance im EPAR zu Apixaban festgestellt hat: Die Anwendung von Apixaban zeigt eine bessere Wirksamkeit mit einer überlegenen Reduktion von klinisch relevanten Ereignissen einer VTE im Vergleich zu Enoxaparin bei vergleichbarem Blutungsrisiko [\(11\)](#).

Der Zusatznutzen ist im Wesentlichen auf die Reduktion von tiefen Beinvenenthrombosen und schweren tiefen Beinvenenthrombosen zurückzuführen, während für die Gesamtmortalität und Lungenembolierate kein Zusatznutzen gezeigt werden konnte.

Aufgrund von einer signifikanten Reduktion der **Gesamtanzahl unerwünschter Ereignisse** unter Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin in der ADVANCE-3 Studie ergibt sich über den gefundenen Zusatznutzen hinaus ein **Hinweis auf einen geringeren Schaden** (Ausmaß: gering).

Die Bewertung der einzelnen Endpunkte nach den Vorgaben zur Dossiererstellung sind in [Tabelle 4-5](#) aufgeführt.

Darüber hinaus gibt es **Anhaltspunkte** für einen Zusatznutzen neben den zehn betrachteten Endpunkten, die sich logisch ableiten lassen:

Unter Apixaban ist aufgrund der geringen Molekülgröße nicht mit dem Auftreten einer **heparininduzierten Thrombozytopenie** zu rechnen. Die **Vermeidung** dieser **häufig tödlich verlaufenden Nebenwirkung**, die speziell durch Heparin wie z.B. die zweckmäßige Vergleichstherapie hervorgerufen werden kann, ist als **erheblicher Zusatznutzen** anzusehen. Aufgrund der niedrigen Inzidenz einer heparininduzierten Thrombozytopenie kann dies nicht in RCTs geprüft werden. Aufgrund der **oralen Applikationsweise von Apixaban** gegenüber einer subkutanen Injektion der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist **nicht mit Injektionshämatomen und Nadelstichverletzungen** zu rechnen. Da keine RCTs zu dieser Fragestellung durchgeführt werden, wird dies mit der Wahrscheinlichkeitskategorie **Anhaltspunkt** und dem Ausmaß **gering** bewertet. Es fehlt allerdings bisher eine Methodik, Unterschiede aufgrund unterschiedlicher Applikationswege quantitativ zu erfassen. Ebenso ist nicht geklärt, wie mit sehr seltenen Nebenwirkungen (z.B. HIT), die z.B. aufgrund einer Molekülstruktur hervorgerufen werden, in Bezug auf die Bewertung eines Zusatznutzens umgegangen werden soll.

In keinem der zehn als patientenrelevant identifizierten Endpunkte gab es einen Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, dass Apixaban einen geringeren Nutzen oder einen größeren Schaden aufweist als die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die **Zusammenschau der Ergebnisse** lässt sich feststellen, dass alle Effektrichtungen der betrachteten patientenrelevanten Endpunkte in die gleiche Richtung – die eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie – zeigen. Als für den Zusatznutzenbeleg bedeutendste Komponente wird dabei die Vermeidung von patientenrelevanten VTE und schweren VTE angesehen, für die das Nutzenausmaß „beträchtlich“ festgestellt wurde. Aus diesem Grund wird auch in der Zusammenschau **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Apixaban** beansprucht.

Der belegte Zusatznutzen steht im Einklang mit Forderungen aktueller Leitlinien: Die AWMF-Fachgesellschaften definieren in ihrer aktuellen S-3-Leitlinie *zur Prophylaxe der VTE* {AWMF online, 2009 268 /id} als Qualitätsziele

- die Vermeidung thromboembolischer Ereignisse/Komplikationen und
- die Vermeidung von unerwünschten Effekten prophylaktischer Maßnahmen, insbesondere Blutungskomplikationen und therapieinduzierte Thrombozytopenie.

Mit Apixaban steht somit ein neues orales Antithrombotikum zur Verfügung, das im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie niedermolekulare Heparine einen Zusatznutzen hinsichtlich Vermeidung von thromboembolischen Ereignissen/Komplikationen aufweist, ohne das Risiko von Blutungskomplikationen zu erhöhen und gleichzeitig das Auftreten einer therapieinduzierten Thrombozytopenie verhindert.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Apixaban ist in Deutschland zugelassen: „Zur Prophylaxe VTE bei erwachsenen Patienten mit elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen“.

In diesem Dossier soll folgende Frage beantwortet werden:

Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen bei der VTE-Prophylaxe mit der 2mal täglichen oralen Gabe von 2,5 mg Apixaban gegenüber der 1mal täglichen subkutanen Injektion von Enoxaparin 40 mg (zweckmäßigen Vergleichstherapie) bei erwachsenen Patienten hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, die sich elektiven Hüft- bzw. Kniegelenksersatzoperationen unterziehen müssen?

Folgende Kriterien wurden für den Einschluss relevanter Studien ausgewählt:

Patientenpopulation

In die Bewertung wurden Studien mit erwachsenen Männern und Frauen eingeschlossen, die eine VTE-Prophylaxe nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen benötigen und keine Kontraindikationen gegen Apixaban oder Enoxaparin aufweisen. Das Patientenkollektiv umfasste auch Patienten, die sich Revision-Operationen des Hüft- bzw. Kniegelenksersatzes unterziehen mussten. Im Folgenden sind die Kontraindikationen gemäß aktueller Fachinformation für den Einsatz von Clexane mit dem Wirkstoff Enoxaparin und ELIQUIS mit dem Wirkstoff Apixaban beschrieben (4); (9).

Clexane darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen Enoxaparin-Natrium, Heparin oder Heparin-Abkömmlinge, einschließlich anderer niedermolekularer Heparine,
- kürzlich zurückliegenden (z. B. innerhalb der letzten 6 Wochen vor der Behandlung) Verletzungen oder Operationen am Zentralnervensystem oder am Auge oder Ohr,
- kürzlich (z.B. innerhalb der letzten 30 Tage vor der Behandlung) zurückliegender, klinisch relevanter Blutung (z. B. gastrointestinaler Blutung, makroskopisch sichtbarer Urogenitalblutung oder sonstiger anomaler Blutung),

- weniger als 6 Monate zurückliegendem oder akutem (oder Verdacht auf) hämorrhagischen Schlaganfall oder anderen intrakraniellen Blutungen,
- akuter oder anamnestisch bekannter, intrakranieller Erkrankung (Neoplasma, arteriovenöse Malformation, Aneurysma),
- klinisch relevanten Gerinnungsstörungen (hämorrhagische Diathese – auch in der Anamnese, Mangel an Gerinnungsfaktoren, Thrombozytopenie),
- Magen- oder Darmulzera,
- Abortus imminens,
- schweren Leber- oder Pankreaserkrankungen,
- unkontrollierbarer schwerer Hypertonie,
- Endokarditis,
- aktueller oder aus der Anamnese bekannter, allergisch bedingter Thrombozytopenie (HIT-Typ II) auf Heparin,
- Verdacht auf vaskuläre Retinopathie, Glaskörperblutungen oder anderen intraokularen Blutungen.

Apixaban darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Klinisch relevante akute Blutung.
- Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind.

Darüber hinaus wurden schwangere und stillende Frauen nicht in die Studien eingeschlossen. Als zusätzliches Einschlusskriterium war die Bereitschaft und Fähigkeit der Patienten, sich einer aufsteigenden beidseitigen Phlebographie zu unterziehen.

Intervention

Als Intervention ist in diesem Dossier eine Prophylaxe der VTE mit Apixaban in der zugelassenen Dosierung anzusehen.

Vergleichstherapie

Als Vergleichstherapie ist in diesem Dossier eine Prophylaxe der VTE mit Enoxaparin in der zugelassenen Dosierung von 40 mg anzusehen. Dies entspricht den Vorgaben des G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Endpunkte

Die Begründung für die Selektion dieser zehn patientenrelevanten Endpunkte aus den prädefinierten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkten sind in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellt. Als patientenrelevante Endpunkte wurden identifiziert:

- Gesamtmortalität
- Kombiniertes Endpunkt: alle VTE und Gesamtmortalität (primärer Endpunkt)
- Kombiniertes Endpunkt: alle schwerwiegende VTE und VTE-bezogener Tod (sekundärer Endpunkt)
- Lungenembolie (LE)
- Schwere tiefen Beinvenenthrombosen (TVT)
- Alle tiefe Beinvenenthrombosen (TVT)
- Größere Blutungen (primärer Verträglichkeitsendpunkt)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)
- Absetzen der Studienmedikation wegen AE
- Unerwünschte Ereignisse (AE)

Studientypen

Als Studientypen wurden ausschließlich RCTs zugelassen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien und Begründung der Auswahl

Einschlusskriterium	Begründung
<u>Patientenpopulation:</u> <u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene Männer und Frauen, die sich einer elektiven Hüft- bzw. Knieersatzoperation unterziehen und einer VTE-Prophylaxe bedürfen • Patienten, die bereit und in der Lage 	<ul style="list-style-type: none"> • Das Einschlusskriterium entspricht der zugelassenen Patientenpopulation in Deutschland • Zum objektiven Nachweis einer tiefen Bein-

Einschlusskriterium	Begründung
waren, sich einer beidseitigen Phlebographie zu unterziehen <u>Ausschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikation gegen Apixaban oder Enoxaparin 	venenthrombose unter verblindeten Bedingungen ist die beidseitige Phlebographie die Diagnostik der Wahl <ul style="list-style-type: none"> • Voraussetzung für den bestimmungsgemäßen Gebrauch von Apixaban bzw. Enoxaparin ist die Beachtung der Kontraindikationen
<u>2. Intervention:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe mit Apixaban 	<ul style="list-style-type: none"> • Der medizinische Nutzen bzw. Zusatznutzen von Apixaban bei prophylaktischer Gabe soll bewertet werden.
<u>3.) Vergleichstherapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe mit Enoxaparin 	<ul style="list-style-type: none"> • Enoxaparin ist das am häufigsten verwendete NMH in Deutschland und weltweit und wird in allen relevanten Leitlinien im Indikationsgebiet zur Prophylaxe der VTE bei Hochrisikopatienten wie z.B. elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatz mit höchstem Evidenzgrad empfohlen. Es existieren RCTs zwischen Apixaban und Enoxaparin in diesem Indikationsgebiet. • Enoxaparin erfüllt die vom G-BA aufgestellten Forderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. • Enoxaparin ist Bestandteil einer Festbetragsgruppe und weist die preisgünstigen DDD auf.
<u>4) Patientenrelevante Endpunkte</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Zur Identifikation eines patientenrelevanten Endpunktes wurden die Vorgaben der AM-NutzenV, der VerFO des G-BA und das IQWiG-Methodenpapier 4.0 (Version vom 23.09.2011) berücksichtigt.
<u>5) Studientyp</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Es wurden nur RCTs gewählt, da die Ergebnisunsicherheit bei diesem Studientyp am geringsten ist und RCT von Apixaban mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verfügbar sind.
<u>6) Studiendauer</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Gemäß den aktuellen AWMF-Leitlinien (S-3) beträgt die medikamentöse VTE-Prophylaxe bei Kniegelenksersatz 11-14 Tage und bei Hüftgelenksersatz 28-35 Tage. Es wurden daher nur Studien berücksichtigt, die der empfohlenen Mindest-Prophylaxe-Dauer entsprachen.

Weitere Ein- und Ausschlusskriterien wurden nicht definiert.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen

werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für

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

Für das zu bewertende Arzneimittel ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten wurde keine Zulassung in den 12 Monaten vor Dossiereinreichung erteilt. Insofern ist eine bibliografische Literaturrecherche gemäß VerFO des G-BA nicht erforderlich.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Die Suche in öffentlich verfügbaren Studienregistern wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt.

- <http://www.clinicaltrialregister.eu/>
Zentrale, allgemein zugängliche Datenbank der Europäischen Zulassungsbehörde EMA – letzte Suche durchgeführt am 10.10.2011
- <http://www.clinicaltrials.gov/>
Zentrale, allgemein zugängliche Datenbank der Amerikanischen Zulassungsbehörde FDA,

der US Nationalen Medizinbibliothek und des US Bundesgesundheitsinstituts. – Suche durchgeführt am 10.10.2011 und 21.10.2011

- <http://apps.who.int/trialsearch/>
Zentrale, allgemein zugängliche Datenbank zur Registrierung klinischer Studien mit Arzneimitteln, die von der WHO betrieben wird. – Suche durchgeführt am 10.10.2011 und 21.10.2011.
- <http://www.clinicalstudyresults.org/>
Zentrale, allgemein zugängliche Datenbank mit Ergebnissen von klinischen Studien mit Arzneimitteln, die in den USA zugelassen wurden. – Suche durchgeführt am 10.10.2011 und 21.10.2011.

Es wurden alle mit Apixaban durchgeführten klinischen Studien ohne Einschränkungen recherchiert. Die Angaben zur detaillierten Suchstrategie sind im [Anhang 4-B](#) beschrieben.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten [Anhang 4-B](#) und [4.2.3.3](#) beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Es wurden alle mit Apixaban durchgeführten klinischen Studien ohne Einschränkungen recherchiert. Die Recherchen wurden unabhängig am 10.10.2011 und am 21.10.2011 durchgeführt.

Dabei wurde folgender Algorithmus eingehalten:

- 1) Prüfung, ob es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie mit Apixaban handelt:
Entscheidungskriterien: Ja/Nein und ob die Studie von BMS bzw. Pfizer gesponsert wurde: Entscheidungskriterien: Ja/Nein; nicht von BMS bzw. Pfizer gesponserte Studien wurden dann ausgeschlossen, wenn keine vollständigen Informationen zur Studie vorlagen.
- 2) Prüfung, ob es sich um eine Studie im Anwendungsgebiet: elektive Hüft- bzw. Kniegelenkersatzoperationen bei erwachsenen Patienten handelt:
Entscheidungskriterien: Ja/Nein
- 3) Prüfung, ob die im Verum- und Kontrollarm verwendete Dosierregime und die Dauer der VTE-Prophylaxe den Vorgaben der G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie den AWMF-Empfehlungen der Deutschen Fachgesellschaften zur VTE-Prophylaxe sowie den Vorgaben in den aktuellen Zulassungen der beiden Prophylaxegruppen in Art und Dauer der Anwendung entsprachen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Beurteilung des Verzerrungspotentials wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Ergaben sich bei den Bewertungen der beiden Reviewer Unterschiede, so wurden diese Diskrepanzen durch Diskussion aufgelöst.

Das Verzerrungspotential der Ergebnisse wurde für jede eingeschlossene Studie beurteilt und dabei wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte gemäß den Vorgaben systematisch beurteilt.

Das Verzerrungspotenzial wurde als *niedrig* eingestuft, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt worden sind. Unter einer relevanten Verzerrung wird verstanden, wenn sich die Ergebnisse bei Behebung der Verzerrung in ihrer Grundaussage verändern.

Für die Beurteilung eines Endpunktes wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend auf Studienebene anhand der im grauen Kasten aufgeführten Kriterien entweder als *hoch* oder *niedrig* eingestuft. Falls bereits diese als hoch eingestuft wurde, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ebenfalls als hoch klassifiziert. Ansonsten wurden die im grauen Kasten unter B aufgeführten endpunktübergreifenden Kriterien berücksichtigt.

Eine Klassifizierung des Verzerrungspotenzials als *hoch* für einen Endpunkt führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung, sondern beeinflusst nur die Sicherheit bzw. Fehlerhaftigkeit einer Aussage bzw. seiner daraus resultierenden Schlussfolgerungen.

Im Anschluss an die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte die Klassifizierung der Nutzenbewertung für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben in Belege, Hinweise, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen.

Grundlage für die Klassifizierung sind die in dem aktuellen Methodenpapier des IQWiG [\(7\)](#) festgelegten Anforderungen.

Tabelle 4-7: Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in RCT nach IQWiG-Kriterien

Anforderung			
Aussage	Anzahl der Studien	Ergebnissicherheit	Effekt
Beleg	≥ 2	Mehrheitlich hoch	Gleichgerichtet ^a
Hinweis	≥ 2	Mehrheitlich mäßig	Gleichgerichtet ^a
	1	Hoch	Statistisch signifikant
Anhaltspunkt	≥ 2	Mehrheitlich gering	Gleichgerichtet ^a
	1	Mäßig	Statistisch signifikant
a: Zur Erläuterung des Begriffes: siehe nachfolgender Text			

Wenn mehrere Studien für eine Fragestellung vorliegen, sind gleichgerichtete Effekte (Konsistenz der Ergebnisse) notwendige Voraussetzung für die Ableitung von Belegen, Hinweisen und Anhaltspunkten. Gleichgerichtete Effekte liegen zum einen dann vor, falls eine quantitative Zusammenfassung sinnvoll ist und die Meta-Analyse der Studien einen statistisch signifikanten Effekt zeigt. Falls eine Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar ist, liegen gleichgerichtete Effekte dann vor, falls im Rahmen einer qualitativen Zusammenfassung

- die Effektrichtung des Großteils der Studien dieselbe ist und
- die Effekte dieser Studien mehrheitlich statistisch signifikant sind.

Regelhaft bedeutet „der Großteil der Studien“, dass diese Studien in einer Meta-Analyse ein Gesamtgewicht von mindestens 80% aufweisen. Der Begriff „mehrheitlich“ ist analog als Gesamtgewicht von mindestens 50% zu verstehen. Soll aus lediglich einer Studie im Ausnahmefall ein Nutzenbeleg abgeleitet werden, so sind an eine solche Studie und ihre Ergebnisse besondere Anforderungen zu stellen (7).

Wenn keine der Anforderungen für Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt erfüllt wurde, wurde dieses Ergebnis als kein nachgewiesener Zusatznutzen klassifiziert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Die erhobenen Daten wurden im beschriebenen Prozess der Informationsbeschaffung einer Informationsanalyse und Informationssynthese unterzogen. Dazu erfolgte eine systematische Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien, die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien unter Berücksichtigung der vorgegebenen Kriterien und eine abschließende, zusammenfassende Bewertung.

Gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien wurden nur randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen. Um eine hohe Qualität und Zuverlässigkeit der Ergebnisdarstellung zu gewährleisten, wurden die Vorgaben des aktuellen CONSORT-2010-Statements, insbesondere die Punkte 2b bis 14 des CONSORT Statement Flow-Charts berücksichtigt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

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

Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

Patientencharakteristika

ADVANCE-3-Studie

Es handelt sich um Patienten mit der Indikation zur elektiven Hüftgelenksoperation, die die Einschlusskriterien der Studie erfüllten (siehe CONSORT Statement: [Anhang 4-F](#)).

ADVANCE-2-Studie

Es handelt sich um Patienten mit der Indikation zur elektiven Kniegelenksoperation, die die Einschlusskriterien der Studie erfüllten (siehe CONSORT Statement: [Anhang 4-F](#)).

Prädefinierte Endpunkte und Operationalisierung in patientenrelevante Endpunkte

In der nachfolgenden [Tabelle 4-8](#) sind die in den Studien prädefinierten Wirksamkeit- und Verträglichkeitsendpunkte aufgeführt und die Selektion der als patientenrelevant klassifizierten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 4-8: Zielgrößen prädefinierter Endpunkte in RCT und deren Operationalisierung in patientenrelevante Endpunkte

Prädefinierte Studienendpunkte	Aufnahme als patienten-relevanten Endpunkt Ja /Nein	Begründung
Gesamtmortalität:	Ja	Ja, Gesamtmortalität ist immer ein patientenrelevanter Endpunkt
Kombinationsendpunkt aus: alle VTE, Gesamtmortalität:	Ja	Ja, jede nachgewiesene VTE bedarf einer sofortigen Behandlung und ist daher patientenrelevant
Kombinationsendpunkt aus: Schwere VTE, VTE-bezogener Tod	Ja	Ja, jede nachgewiesene schwere VTE bedarf einer sofortigen Behandlung und ist daher patientenrelevant
Lungenembolie	Ja	Ja, jede nachgewiesene Lungenembolie bedarf einer sofortigen Behandlung und ist daher patientenrelevant
Nicht fatale Lungenembolie	Nein	Nein, ist Teilmenge des Endpunkts Lungenembolie und somit bereits als patientenrelevant erfasst
VTE-bezogener Tod	Nein	Nein, ist Teilmenge des Endpunkts Gesamtmortalität und somit bereits als patientenrelevant erfasst
Alle TVT	Ja	Ja, jeder nachgewiesene TVT bedarf einer sofortigen Behandlung und ist damit patientenrelevant
Symptomatische TVT	Nein	Nein, ist Teilmenge des Endpunkts alle TVT und somit bereits als patientenrelevant erfasst
Asymptomatische TVT	Nein	Nein, ist Teilmenge des Endpunkts alle TVT und somit bereits als patientenrelevant erfasst
Proximale TVT	Ja	Ja, proximale TVT sind als schwere TVT patientenrelevant, da sie einer sofortigen Behandlung bedürfen.
Distale TVT	Nein	Nein, ist Teilmenge des Endpunkts alle TVT und daher bereits als patientenrelevant erfasst.
Symptomatische proximale TVT	Nein	Nein, ist Teilmenge des Endpunkts Schwere TVT und daher bereits als patientenrelevant erfasst
Asymptomatische proximale TVT	Nein	Nein, ist Teilmenge des Endpunkts Schwere TVT und daher bereits als patientenrelevant erfasst
Symptomatische distale TVT	Nein	Nein, ist Teilmenge des Endpunkts alle TVT und daher bereits als patientenrelevant erfasst
Asymptomatische distale TVT	Nein	Nein, ist Teilmenge des Endpunkts alle TVT und daher bereits als patientenrelevant erfasst
Größere Blutungen	Ja	Größere Blutungen sind die wichtigsten Nebenwirkungen von Antithrombotika und haben eine Patientenrelevanz
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)	Ja	Ja, SAEs sind immer patientenrelevant
Abbruch der Medikation wegen unerwünschten Ereignissen (AE)	Ja	Ja, der Abbruch einer Medikation hat Einfluss auf die Behandlung und daher immer Patientenrelevanz
Unerwünschte Ereignisse (AE)	Ja	Ja, bei neuen Arzneimitteln ist es wichtig, alle AE nach Art und Häufigkeit gegenüber der Vergleichstherapie zu untersuchen

Prädefinierte Studienendpunkte	Aufnahme als patienten-relevanten Endpunkt Ja /Nein	Begründung
Klinisch-relevante nicht größere Blutungen	Nein	Nein, dieser Endpunkt ist als Teilmenge von AE erfasst
Größere oder klinisch-relevante nicht größere Blutungen	Nein	Nein, größere Blutungen sind als patientenrelevant erfasst, klinisch-relevante nicht größere Blutungen als Teilmenge der AE
Alle Blutungen	Nein	Nein, die größeren Blutungen sind als patientenrelevant, die anderen Blutungen als Teilmenge von AE erfasst

Lagen für einen patientenrelevanten Endpunkt Indikatoren vor, dass ein großer Anteil der eingeschlossenen Patienten in der Auswertung nicht berücksichtigt wurde (Anzahl nicht berücksichtigter Patienten > 30%), so wurde der Einschluss dieses Endpunktes besonders kritisch geprüft, ob eine Verzerrung zwischen den Behandlungsgruppen vorlag. Kriterien waren, ob und in welchem Ausmaß dies bei Studienplanung bereits antizipiert worden ist und ob sich die Anzahl der ausgeschlossenen Patienten in den Behandlungsgruppen unterschieden. Bei der Bewertung wurde dies entsprechend berücksichtigt.

Im Folgenden daran wird die Selektion für jeden Endpunkt einzeln begründet.

Begründung der als patientenrelevant identifizierten Endpunkte:

Gesamtmortalität

Die Mortalität (in diesem Fall als Gesamtmortalität bezeichnet) ist nach den gesetzlichen Vorgaben immer ein patientenrelevanter Endpunkt.

Kombinationsendpunkt aus: Alle VTE und Gesamtmortalität

Alle mit objektiven Methoden nachgewiesenen tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolien, die zusammengefasst als VTE bezeichnet werden, bedürfen nach den aktuellen AWMF-Leitlinien unmittelbar einer therapeutischen, nicht prophylaktischen Behandlung mit geeigneten Antithrombotika, um die Akutkomplikation einer fatalen Lungenembolie bzw. als Langzeitkomplikation ein postthrombotisches Syndrom zu verhindern. Die Fachgesellschaften haben daher die Verhinderung von VTE als ein Hauptqualitätsziel bei der Prophylaxe von VTE festgelegt (10). Sie sind daher als patientenrelevant zu klassifizieren und wurden von der europäischen Zulassungsbehörde bis Mai 2008 als Hauptwirksamkeitsendpunkt akzeptiert (12).

Die Wahl der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte auf Basis der ACCP Leitlinien und der Empfehlung des CHMP im Scientific Advice, der vor dem Übergang in Phase III beantragt wurde (13); (14) zum Zeitpunkt der Studienprotokollfinalisierung. Vor dem Hintergrund des engen Zusammenhanges zwischen asymptomatischen TVT und klinisch relevanten VTE

wurde als primärer Endpunkt alle VTE-Ereignisse + Gesamtmortalität gewählt. Zum einen können asymptomatische distale TVT proximal wachsen und symptomatisch werden, und zum anderen erhöhen asymptomatische TVT das Risiko von Langzeitkomplikationen wie das Entstehen eines postthrombotischen Syndroms (PTS) (15); (16). So beträgt die Wahrscheinlichkeit eines PTS nach großen orthopädischen Operationen bei asymptomatischen TVT ca. 20% (17). Darüber hinaus hat der Nachweis einer asymptomatischen TVT eine direkte klinische Konsequenz, nämlich die Behandlung der TVT mit therapeutischen Dosierungen wie es im Studienprotokoll festgelegt worden ist.

Kombinationsendpunkt aus: Schwerwiegende VTE und VTE-bezogener Tod

Es entspricht den Qualitätszielen der aktuellen AMWF-Leitlinien, insbesondere die schwerwiegenden, d.h. proximalen TVT zu verhindern, da sie aufgrund der größeren Thrombusmasse ein höheres Risiko aufweisen, fulminante oder tödliche Lungenembolien auszulösen.

Zum Zeitpunkt des Beginns der vorliegenden Zulassungsstudien in diesem Indikationsgebiet mit Apixaban war die Therapieguideline der europäischen Zulassungsbehörde im Revisionsprozess. Die neue Therapie-Guideline (18), die seit 31.05.2008 in Kraft ist, empfiehlt jetzt für confirmatorische Studien als primären Wirksamkeitsendpunkt die schweren VTE-Ereignisse+VTE-bezogener Tod als kombinierten Endpunkt aus proximalen TVT, nicht-tödlicher LE oder VTE-bezogener Tod. Für exploratorische Studien werden nach wie vor als Endpunkt alle VTE-Ereignisse+Gesamtmortalität als geeignet angesehen, da auch dieser patientenrelevant ist. Die Patientenrelevanz ergibt sich auch aus der Relevanz der einzelnen Endpunkte, die im Folgenden berücksichtigt werden.

Lungenembolien

Für die Gewichtung und Bewertung kombinierter Endpunkte hinsichtlich des Beitrags der einzelnen Komponenten werden nachfolgend die patientenrelevanten Endpunkte aus kombinierten Endpunkte einzeln dargestellt.

Bei der Lungenembolie (LE) handelt es sich um eine partielle oder vollständige Verlegung der Lungenarterien durch eingeschwemmte Blutgerinnsel aus der peripheren venösen Strombahn. Die Frühletalität ist abhängig vom Ausmaß der LE und den bestehenden kardiopulmonalen Begleiterkrankungen; bis zu 90% aller Todesfälle ereignen sich innerhalb von 1 bis 2 Stunden nach Symptombeginn. Bei den Überlebenden ist die Prognose ohne gerinnungshemmende Therapie infolge von Rezidivembolien und der zunehmenden rechtsventrikulären Dysfunktion ungünstig. Andererseits lässt sich die Mortalität der massiven LE durch eine adäquate Antikoagulation von 30% auf 2 bis 8% senken (19). Alle mit objektiven Methoden nachgewiesenen Lungenembolien bedürfen nach den aktuellen AWMF-Leitlinien unmittelbar einer therapeutischen, nicht prophylaktischen Behandlung mit geeigneten Antithrombotika. Die Fachgesellschaften haben daher die Verhinderung von VTE, die die Lungenembolien einschließt, als ein Hauptqualitätsziel bei der Prophylaxe von VTE festgelegt (10). Die Lungenembolie ist daher als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen.

Schwere TVT

Das Übersehen einer tiefen Beinvenenthrombose oder Lungenembolie beinhaltet ein hohes Risiko von kurzfristiger wie langfristiger Morbidität sowie Mortalität durch Progredienz der TVT, neue Lungenembolien und langfristige Gewebeschädigung, insbesondere im Unterschenkel. Ein postthrombotisches Syndrom tritt nach einer distalen TVT in etwa einem Drittel, nach einer proximalen TVT in gut der Hälfte der Fälle auf (19).

Alle mit objektiven Methoden nachgewiesenen schwerwiegenden tiefen Beinvenenthrombosen bedürfen nach den aktuellen AWMF-Leitlinien unmittelbar einer therapeutischen, nicht prophylaktischen Behandlung mit geeigneten Antithrombotika. Die Fachgesellschaften haben daher die Verhinderung von VTE, die schwerwiegende TVT einschließt, als ein Hauptqualitätsziel bei der Prophylaxe von VTE festgelegt (10). Schwere TVT sind daher als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen.

Alle TVT

Alle mit objektiven Methoden nachgewiesenen tiefen Beinvenenthrombosen bedürfen nach den aktuellen AWMF-Leitlinien unmittelbar einer therapeutischen, nicht prophylaktischen Behandlung mit geeigneten Antithrombotika. Die Fachgesellschaften haben daher die Verhinderung von VTE, die TVT einschließt, als ein Hauptqualitätsziel bei der Prophylaxe von VTE festgelegt (10). Das Übersehen einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) oder Lungenembolie (LE) beinhaltet ein hohes Risiko von kurzfristiger wie langfristiger Morbidität sowie Mortalität durch Progredienz der TVT, neue Lungenembolien und langfristige Gewebeschädigung, insbesondere am Unterschenkel. Ein postthrombotisches Syndrom tritt nach einer distalen TVT in etwa einem Drittel, nach einer proximalen TVT in gut der Hälfte der Fälle auf.

Das Ziel der Akutbehandlung einer TVT besteht zum einen darin, das Risiko einer Embolisierung in die Lungenarterienstrombahn, bzw. bei gleichzeitig vorhandenem offenem Foramen ovale, in den systemischen Kreislauf zu minimieren. Zum anderen gilt es, das Wachstum des entstandenen Thrombus zu limitieren und die Voraussetzungen für eine Thrombusauflösung durch körpereigene Fibrinolyse zu verbessern, um das Auftreten und den Schweregrad eines postthrombotischen Syndroms zu vermindern (19). Eine TVT ist daher als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen.

Größere Blutungen

Aufgrund ihres Wirkungsmechanismus verstärken alle bisher verfügbaren Antithrombotika die Blutungsneigung bei größeren operativen Eingriffen wie elektiven Hüft- bzw. Kniegelenkersatz, indem sie an bestimmten Stellen der Blutgerinnung eingreifen und bestimmte Faktoren hemmen.

Die objektive Beurteilung von Art und Ausmaß von Blutungen in klinischen Studien mit Antithrombotika bei chirurgischen Indikationen ist eine große Herausforderung. In den letzten

Jahrzehnten ist es gelungen, objektive Kriterien festzulegen, die größere Blutungen charakterisieren und eine Patientenrelevanz aufweisen (18).

Die Verhinderung von größeren Blutungen bzw. daraus resultierende Komplikationen z.B. erforderliche operative Eingriffe ist daher immer von großer Relevanz für die Patienten und wird in Antithrombotika-Studien in der Regel als primärer Verträglichkeitsparameter festgelegt (18).

Es wurde darauf verzichtet, weitere verschiedene geringer gradige Blutungsparameter als patientenrelevant zu klassifizieren, da es schwierig ist, ohne Plazebo-Gruppe zuzuordnen, ob diese Blutung operationsbedingt ist oder durch das eingesetzte Medikament verursacht oder verstärkt worden ist. Darüber hinaus sind alle geringer gradigen Blutungen in der Kategorie alle unerwünschten Ereignisse erfasst. Alle patientenrelevante Blutungen sind in der Kategorie: *Größere Blutungen* zusammengefasst. Größere Blutungen sind daher als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) sind in der GCP-Verordnung definiert und haben immer eine Patientenrelevanz. Daher wurde dieser Endpunkt als patientenrelevant identifiziert (20).

Abbruch der Medikation wegen unerwünschter Ereignisse

Der Abbruch der Medikation wegen unerwünschten Ereignisse ist immer mit einem erheblichen Mehraufwand und in der Regel auch mit höheren Kosten verbunden, da die Therapie umgestellt werden muss und damit den Patienten unmittelbar betrifft.

Alle unerwünschten Ereignisse (AE)

Alle unerwünschten Ereignisse (AE) wurde als patientenrelevant klassifiziert, da einen Nutzen- bzw. Zusatznutzenbewertung immer auf einer Gesamtschau des Nutzen- bzw. Zusatznutzen gegenüber dem Schaden beruht. Unerwünschte Ereignisse (AE), die die Lebensqualität des Patienten einschränken können, aber nicht den Kriterien einer SAE genügen und nicht zum Abbruch der Medikation geführt haben, würden bei Nichtbewertung unberücksichtigt bleiben. Solche unerwünschten Ereignisse können dennoch eine Patientenrelevanz aufweisen. Dieser Endpunkt wurde als patientenrelevant klassifiziert, da es insbesondere bei neuartigen Arzneimitteln notwendig ist, möglichst frühzeitig Signale zu identifizieren, die die Anwendung des Arzneimittels ggf. einschränken oder ggf. ausschliessen. Aus diesem Grund wurden alle unerwünschten Ereignisse als patientenrelevant identifiziert.

Studientypen

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. medizinischen Zusatznutzens von Apixaban wurden nur randomisierte, kontrollierte Studien gegenüber der zweckmäßigen

Vergleichstherapie berücksichtigt. Dies liegt darin begründet, dass methodisch hochwertig durchgeführte, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) in der medizinischen Forschung den höchsten Grad der Evidenz aufweisen. RCT stellen im Gegensatz zu Studien geringerer Evidenzstufe sicher, dass systematische Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vermieden werden und somit eine grundlegende Voraussetzung für einen Kausalitätsnachweis gegeben ist.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Zusammenführung der beiden Studien mit unterschiedlichen Patientenkollektiven (elektiver Hüft- bzw. Kniegelenksersatz) ist nicht sinnvoll, da die Patientenkollektive deutlich unterschiedlich lang behandelt worden sind: 10-14 Tage bei elektiven Kniegelenksersatz- und 32-35 Tage bei elektiven Hüftgelenksersatzoperationen. Beide Patientenkollektive unterscheiden sich deutlich in ihrem VTE-Risiko, so dass mit einer großen Heterogenität zu rechnen ist. Basierend auf den Studienhypothesen für den elektiven Hüftgelenksersatz wurden für den primären Endpunkt (VTE+Gesamtmortalität) nach 35-tägiger Prophylaxe bei Apixaban eine Inzidenz von 2,72% und für Enoxaparin von 3,88% angenommen. Dies wurde im Wesentlichen durch die Ergebnisse mit 1,39% für Apixaban und 3,86% für Enoxaparin in der ADVANCE-3 bestätigt. Bei elektiven Kniegelenksersatz mit 12-tägiger Prophylaxe ist mit erheblich höheren Inzidenzen zu rechnen: Laut Studienprotokoll wurde für Apixaban eine Inzidenz für den primären Endpunkt (alle VTE+Gesamtmortalität) von 11,2% und für Enoxaparin von 16,0% erwartet. Die Ergebnisse der ADVANCE-2-Studie mit 15,06% für Apixaban und 24,37% für Enoxaparin bestätigen die aufgestellten Erwartungen und zeigen zwischen den Patientenkollektiven (Hüft- und Kniegelenksersatz) mit unterschiedlichen VTE-Prophylaxedauer sehr unterschiedliche Inzidenzen bezüglich des primären Endpunktes (alle VTE+Gesamtmortalität). Eine Zusammenführung in eine Meta-Analyse ist daher aus vorangegangenen Gründen nicht sinnvoll.

Auch die Fachgesellschaften definieren in ihren aktuellen AWMF-S-3-Leitlinien die elektiven Hüft- und Kniegelenksersatzoperation als unterschiedliche Entitäten und geben separate Empfehlungen hinsichtlich VTE-Prophylaxedauer und VTE-Risiko (10). Eine Vermischung der beiden Patientenkollektive in einer Meta-Analyse würde eine sehr hohe Heterogenität erwarten lassen.

Darüber hinaus waren die beiden Studien mit über 5.000 Patienten bei Hüftgelenksersatz und über 3.000 Patienten bei Kniegelenksersatz ausreichend groß, um valide Ergebnisse zu generieren.

Aus vorangegangenen Gründen wurde daher keine Meta-Analyse durchgeführt, die die beiden unterschiedlichen Patientenkollektive (elektiver Hüft- und Kniegelenksersatz) mit den unterschiedlichen VTE-Behandlungsdauern zusammenfasst. Es ist daher aus methodischen Gründen nicht notwendig Sensitivitätsanalysen durchzuführen.

Einheitliche statistische Analyse der beiden Studien ADVANCE-3 und ADVANCE-2

Da nicht alle vom G-BA im 5. Kapitel der Verfahrensordnung geforderten Analysen aus den Zulassungsunterlagen der Studien vorlagen, mussten zusätzliche Analysen durchgeführt werden. Dazu wurden die folgenden statistischen Verfahren verwendet.

Für den Vergleich der beiden Therapien in der Gesamtpopulation wurden folgende Methoden angewendet: Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Therapiegruppen wurden

die relativen Risiken (RR) von Apixaban vs. Enoxaparin mit zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen (KI) berechnet. Die KI wurden mit Hilfe der Normalverteilungsannahme für das logarithmierte RR berechnet. Zum Test auf Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden Chi-Quadrat-Tests nach Pearson zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. In Situationen, in denen aufgrund kleiner Ereigniszahlen die Voraussetzungen zur Durchführung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson nicht erfüllt waren, beurteilt anhand des entsprechenden Warnhinweises der statistischen Analysesoftware SAS, wurde Fisher's Exakter Test durchgeführt. Zusätzlich wurden die absoluten Risikodifferenzen berechnet.

Für den Vergleich der beiden Therapien in Subgruppen von Patienten wurden folgende Methoden angewendet: Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Therapiegruppen wurden die relativen Risiken (RR) von Apixaban vs. Enoxaparin mit zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen (KI) berechnet. Die KI wurden mit Hilfe der Normalverteilungsannahme für das logarithmierte RR berechnet. Zur Bewertung von heterogenen Therapieeffekten in Subgruppen von Patienten wurden Interaktionstests zwischen der Therapie und den die Subgruppen definierenden Variablen durchgeführt. Dazu wurde der Wald-Test des Interaktionseffekts im logistischen Regressionsmodell verwendet, das den Therapieeffekt, den Effekt der die Subgruppen definierenden Variable und den Interaktionseffekt enthält. Die Interaktionstests wurden nicht durchgeführt, wenn die Anzahl der Gesamtereignisse bzgl. eines Endpunktes kleiner als 10, die Anzahl Patienten in einer Sub- und Behandlungsgruppe kleiner als 10, oder die Anzahl der Ereignisse bzgl. eines Endpunktes in einer Sub- und Behandlungsgruppe gleich 0 war. Aufgrund der Vielzahl der Tests können die Ergebnisse nicht confirmatorisch interpretiert werden. Tests mit p-Werten < 0,05 wurden als ‚statistisch signifikant‘ bezeichnet und die Ergebnisse diskutiert.

Diese Methoden entsprechen im Wesentlichen den ursprünglich in den Studien angewendeten und in den statistischen Analyseplänen dargelegten Methoden, bis auf die folgenden Abweichungen:

- In der ADVANCE-3-Studie wurden in der ursprünglichen Analyse die Konfidenzintervalle für die RR mit Hilfe der Fieller-Methode berechnet, während in der ADVANCE-2-Studie in der ursprünglichen Analyse die Konfidenzintervalle für die RR mit Hilfe der Normalverteilungsannahme für das logarithmierte RR berechnet wurden (LN-Methode). Die beiden Verfahren liefern für moderate Ereignisraten identische Ergebnisse, lediglich für geringe Ereignisraten differieren die Ergebnisse leicht in der zweiten Nachkommastelle. Die Methode über die logarithmierten RR zeigt bessere asymptotische Eigenschaften bei kleinen Ereignisraten. Deshalb wurde sie einheitlich für beiden Studien verwendet.
- In der ADVANCE-2-Studie wurden in der ursprünglichen Analyse die Analysen bezüglich Lateralität der Operation (unilateral vs. bilateral) stratifiziert. Da in der Studie nur 2% der Patienten bilateral operiert waren (identisch in beiden Behandlungsgruppen), wirkt sich diese Stratifizierung praktisch nicht auf die

Ergebnisse aus. Deshalb wurden zur Vereinheitlichung der Analysen und der Darstellung und Interpretation der Ergebnisse die Analysen in beiden Studien einheitlich unstratifiziert durchgeführt.

Um Einheitlichkeit innerhalb des Dossiers zu gewährleisten, wurden die beschriebenen Verfahren sowohl für die neu durchzuführenden Analysen angewendet, als auch für die Analysen, deren Ergebnisse bereits in den Zulassungsunterlagen enthalten waren. Sollten sich bei diesen Neuberechnungen Änderungen gegenüber den früher zur Zulassung eingereichten Ergebnissen ergeben, sind diese in den entsprechenden Ergebnistabellen gekennzeichnet. Darüber hinaus sind die ursprünglichen Ergebnisse der Zulassungstudien in [Tabelle 4-9](#) dargestellt.

Tabelle 4-9: ADVANCE-3 – Vergleich der Konfidenzintervalle berechnet nach LN-Methode und der Methode nach Fieller

	Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatz-Operationen (ADVANCE 3) LN-Methode		Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatz-Operationen (ADVANCE 3) Fieller-Methode	
	Apixaban	Enoxaparin	Apixaban	Enoxaparin
Studientherapie	Apixaban	Enoxaparin	Apixaban	Enoxaparin
Dosis	2,5 mg oral 2x tgl.	40 mg s.c. 1x tgl.	2,5 mg oral 2x tgl.	40 mg s.c. 1x tgl.
Dauer der Prophylaxe	35 ± 3 Tage	35 ± 3 Tage	35 ± 3 Tage	35 ± 3 Tage
Gesamtmortalität				
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	2,99 (0,31-28,73)		2,99 (-0,57 bis -1,53)	
Alle VTE/Gesamtmortalität				
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,36 (0,23- 0,56)		0,36 (0,22- 0,54)	
Schwere VTE/VTE-bezogener Tod				
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,40 (0,19- 0,83)		0,40 (0,15- 0,80)	
Lungenembolien				
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,60 (0,14- 2,50)		0,60 (-0,08- 5,21)	
Schwere TVT				
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,35 (0,15- 0,82)		0,35 (0,09-0,77)	

Tabelle 4-9: Tabelle ADVANCE-3 – Vergleich der Konfidenzintervalle berechnet nach LN-Methode und der Methode nach Fieller (Fortsetzung):

	Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatz-Operationen (ADVANCE 3) LN-Methode		Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatz-Operationen (ADVANCE 3) Fieller-Methode	
	Apixaban	Enoxaparin	Apixaban	Enoxaparin
Studientherapie	Apixaban	Enoxaparin	Apixaban	Enoxaparin
Dosis	2,5 mg oral 2x tgl.	40 mg s.c. 1x tgl.	2,5 mg oral 2x tgl.	40 mg s.c. 1x tgl.
Dauer der Prophylaxe	35 ± 3 Tage	35 ± 3 Tage	35 ± 3 Tage	35 ± 3 Tage
Alle TVT				
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,32 (0,20- 0,51)		0,32 (0,18- 0,49)	
Größere Blutungen				
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	1,22 (0,65- 2,26)		1,22 (0,63- 2,45)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)				
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	1,06 (0,87- 1,30)		1,06 (0,87- 1,30)	
Abbruch der Medikation wegen unerwünschter Ereignisse (AE)				
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,82 (0,62- 1,07)		0,82 (0,62- 1,07)	
Alle unerwünschten Ereignisse (AE)				
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,96 (0,93- 1,00)		0,96 (0,93- 1,00)	

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich methodischer Faktoren sollen Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden, wenn sich die Studien hinsichtlich dieser Faktoren unterscheiden. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien *hoch* und *niedrig* soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden. Aufgrund der Tatsache, dass keine Zusammenführungen der Studien in Form einer Meta-Analyse durchgeführt worden ist und dass die Einstufung des Verzerrungspotenzials in beiden Studien als *niedrig* bewertet worden ist, ist aus methodischen Gründen keine Sensitivitätsanalyse notwendig.

Um darüber hinaus die Robustheit der Ergebnisse, insbesondere einen potentiellen Einfluss von fehlenden oder nicht auswertbaren Phlebogrammen auf das Gesamtergebnis zu untersuchen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dazu wurde untersucht, welche Auswirkungen auf den Vergleich der Behandlungsgruppen verschiedene angenommene Ereignisraten der Patienten ohne vorliegendes Phlebogramm in den Behandlungsgruppen haben.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die

Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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

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

In den Studien ADVANCE-3 und ADVANCE-2 wurden a priori folgende Subgruppenanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt alle VTE + Gesamtmortalität geplant, wie sie in nachfolgender Tabelle aufgeführt sind (3); (2).

Tabelle 4-10: Prädefinierte Subgruppen der eingeschlossenen Phase III-Studien

Parameter	Operationalisierung	Kategorien
Alter	Kategorial	< 65 Jahre ≥ 65 bis < 75 Jahre ≥ 75 Jahre
Geschlecht	Kategorial	Männlich / weiblich
Frauen und Alter	Kategorial	Frauen ≤ 50 Jahre Frauen > 50 Jahre
Ethnische Zugehörigkeit	Kategorial	Weiß Schwarz/Afrikanisch/Amerikanisch Asiatisch Sonstige
Geographische Region	Kategorial	Lateinamerika Europa Asien/Pazifik Afrika
Gewicht	Kategorial	≤ 60 kg > 60 kg
Nierenfunktioneinschränkung	Kategorial	Schwere bzw. moderate: ≤ 50 mL/min. Mild: > 50 bis 80 mL/min. Normal: > 80 mL/min.
Anzahl der Risikofaktoren	Kategorial	0 1 ≥ 2

Gemäß den Empfehlungen des G-BA wurden die folgenden Subgruppenanalysen für alle zehn als patientenrelevant identifizierten Endpunkte durchgeführt.

Tabelle 4-11: Subgruppen (Alter, Geschlecht) für die posteriori zehn definierten patientenrelevanten Endpunkte

Parameter	Operationalisierung	Kategorien
Alter	Kategorial	< 65 Jahre ≥ 65 bis < 75 Jahre ≥ 75 Jahre
Geschlecht	Kategorial	Männlich / weiblich

Eine zusätzliche Kategorisierung nach Krankheitsschwere bzw. Krankheitsstadium ist für dieses Indikationsgebiet nicht sinnvoll, da es bei der VTE-Prophylaxe nicht um die Behandlung einer manifesten Erkrankung geht, sondern um die Verhinderung eines venösen thromboembolischen Ereignisses (Lungenembolie oder tiefe Beinvenenthrombose) handelt. Eine Einteilung nach Krankheitsschwere bzw. Krankheitsstadium wird daher bei diesem Patientenkollektiv nicht vorgenommen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

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

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

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

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

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

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

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

Da zwei methodisch hochwertige RCTs von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die alle Kriterien, der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllen, verfügbar sind und die Methodik der indirekten Vergleiche gegenüber RCTs einen geringeren Evidenzgrad und ein höheres Verzerrungspotenzial aufweisen, wurde auf die Durchführung von indirekten Vergleichen verzichtet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Von den ursprünglich 19 identifizierten Studien mit Apixaban waren zwei Studien nicht randomisiert; diese werden daher in der folgenden Tabelle nicht berücksichtigt.

In der folgenden Tabelle sind die verbleibenden 17 randomisierten, klinischen Studien von Apixaban aufgeführt, die bisher durchgeführt bzw. geplant sind: Von den 17 Studien sind 14 Studien bereits beendet davon wurde eine Studie (21) vorzeitig abgebrochen (22) und eine Studie (23) wurde vorzeitig beendet, da nach einer Interim-Analyse eine Überlegenheit von Apixaban gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt wurde), drei Studien sind noch nicht abgeschlossen: in zwei Studien (Amplify und Amplify Extent) läuft die Rekrutierung und eine Studie ist noch nicht geöffnet (Studie Nr.1). Alle vier Studien in dem zu beurteilenden Indikationsgebiet der elektiven Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen sind beendet und es liegen für alle Studien finale Studienberichte vor und alle vier Studien sind in peer-review Journalen publiziert.

In der folgenden Tabelle werden die RCT mit Apixaban auf Basis der Studienregistersuche bei www.clinicaltrial.gov aufgelistet. In diesem Studienregister sind alle Apixaban-RCT komplett aufgeführt. Die Ergebnisse der Recherche in den anderen beschriebenen Registern sind als pdf-Dateien in [Anhang 4-B](#) enthalten.

Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Status: 01.10.2011)

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Nr.1 NCT01437839 Food Effect Study for Apixaban commercial image tablets (24) [Einzeldosiseffekt von Apixaban-Tabletten (Handelsware) auf Nahrungsmittel]	Nein Phase I	Abgeschlossen 22 Patienten	4 Tage pro Periode	Periode I: nüchtern Periode II: nicht nüchtern Jeweils 1 x 5 mg Apixaban
Nr.2 NCT00496769 A Phase III Study of Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation (AVERROES) (23) [Phase-III-Studie mit Apixaban bei Patienten mit Vorhofflimmern (AVERROES)]	Ja Phase III	Abgeschlossen (ca. 5.600 Patienten). Extension läuft	Bis zu 36 Monate	Apixaban; 2x tgl. oral, 5 mg versus ASS 81-324 mg 1x tgl.
Nr.3 NCT00914641 Bioavailability Study Comparing Modified Release To Immediate Release Apixaban Tablets In Healthy Volunteers (25) [Bioverfügbarkeitsstudie, Vergleich von Apixaban-Tabletten mit modifizierter Freisetzung vs. sofortiger Freisetzung bei gesunden Probanden]	Nein Phase I	Abgeschlossen 16 Patienten	96 Std.	Apixaban; 10 mg intermediate release versus Apixaban; 10 mg modified release 3 Variationen
Nr.4 NCT00457002 Study of Apixaban for the Prevention of Thrombosis-related Events in Patients With Acute Medical Illness (ADOPT) (26) [Studie mit Apixaban zur Vorbeugung thrombosebezogener Ereignisse bei Patienten mit akuten internistischen Erkrankungen (ADOPT)]	Ja Phase III	Abgeschlossen, 6.524 Patienten	30 Tage	Apixaban; 2x tgl. oral, 2.5 mg für 30 Tage + Plazebo; 1x tgl. s.c. 6- 14 Tage versus Enoxaparin 40 mg s.c. 1x tgl, 6-14 Tage + Plazebo; 2x tgl. oral 30 Tage
Nr.5 NCT00097357	Ja	Abgeschlossen	12 Tage	Apixaban;

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
BMS 562247 in Subjects Undergoing Elective Total Knee Replacement Surgery (APROPOS) (27) [Apixaban bei Patienten mit elektiver Knie-TEP-OP (APROPOS)]	Phase II/Phase III	1.238 Patienten	± 2 Tage	2x tgl. oral: 2,5; 5; 10 mg, 1 tgl. oral: 5, 10, 20 mg versus Enoxaparin Injektion, s.c., 2x tgl. 30 mg vs. Warfarin 5 mg oral, (INR 1,8-3,0) 1x tgl.
Nr. 6 NCT00320255 A Phase 2 Pilot Study of Apixaban for the Prevention of Thromboembolic Events in Patients With Advanced (Metastatic) Cancer (28) [Phase-2-Pilotstudie mit Apixaban zur Vorbeugung gegen thromboembolische Ereignisse bei Patienten mit fortgeschrittenem (metastasiertem) Krebs]	Ja Phase II	Abgeschlossen 129 Patienten	12 Wochen	Apixaban 1x tgl. 5 mg versus Plazebo
Nr. 7 NCT00787150 A Phase 2 Study To Evaluate The Safety of Apixaban In Atrial Fibrillation (29) [Phase-2-Studie zur Bewertung der Sicherheit von Apixaban bei Vorhofflimmern]	Ja Phase II	Abgeschlossen 222 Patienten	12 Wochen	Apixaban 2x tgl. 2,5 bzw. 5 mg versus Warfarin (INR 2-3)
Nr. 8 NCT00412984 Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) (30) [Apixaban zur Vorbeugung gegen Schlaganfall bei Patienten mit Vorhofflimmern (ARISTOTLE)]	Ja, Phase III	Abgeschlossen 18.199 Patienten	Auftreten eines Ereignisses (Schlaganfall, Embolie, Tod). (Anmerkung: Dauer der Behandlung in Abhängigkeit von auftretenden Ereignissen)	Apixaban 2x tgl. 5 mg versus Warfarin (INR 2-3)

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Nr. 9 NCT00852397 A Study to Evaluate the Safety of Apixaban in Acute Coronary Syndrome (ACS) Japanese Patients (31) [Studie zur Bewertung der Sicherheit von Apixaban bei japanischen Patienten mit akutem Koronarsyndrom ACS]	Ja, Phase II	Abgebrochen, 151 Patienten	24 Wochen	Apixaban 2x tgl. 2,5 bzw. 5 mg versus Plazebo
Nr. 10 NCT00313300 Safety Study of Apixaban in Recent Acute Coronary Syndrome (APPRAISE 1) (32) [Sicherheitsstudie mit Apixaban bei frischem akutem Koronarsyndrom (APPRAISE 1)]	Ja Phase II	Abgeschlossen 1.715 Patienten	26 Wochen	Apixaban 2x tgl. 2,5 mg versus Apixaban 1x tgl. 10 mg versus Plazebo
Nr. 11 NCT00371683 Study of Apixaban for the Prevention of Thrombosis-related Events Following Knee Replacement Surgery (ADVANCE-1) (33) [Studie mit Apixaban zur Vorbeugung gegen thrombosebezogene Ereignisse nach Knie--TEP-OP (ADVANCE-1)]	Ja Phase III	Abgeschlossen 3.202	12 Tage	Apixaban; 2x tgl. oral: 2,5 mg + 2x tgl. Plazebo- injektion versus Enoxaparin Injektion, s.c., 2x tgl. 30 mg + 2x tgl. Plazebo- Tabletten
Nr. 12 NCT00831441 Phase III Acute Coronary Syndrome (APPRAISE-2) (21) [Phase-III, akutes Koronarsyndrom (APPRAISE-2)]	Ja Phase III	Abgebrochen 10.848 Patienten	Auftreten eines Ereignisses (Schlaganfall, Embolie, Tod). (Anmerkung: Dauer der Behandlung in Abhängigkeit von auftretenden Ereignissen)	Apixaban; 2x tgl. oral: 5 mg, versus Plazebo oral

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Nr. 13 NCT00423319 Study of an Investigational Drug for the Prevention of Thrombosis-related Events Following Hip Replacement Surgery (ADVANCE-3) (34) [Studie eines in Entwicklung befindlichen Medikaments zur Vorbeugung gegen thrombosebezogene Ereignisse nach Hüft-TEP-OP (ADVANCE-3)]	Ja Phase III	Abgeschlossen 5.406	35 Tage	Apixaban; 2x tgl. oral: 2,5 mg + 1x tgl. Plazebo- injektion versus Enoxaparin Injektion, s.c., 1x tgl. 40 mg + 2x tgl. Plazebo- Tabletten
Nr. 14 NCT00252005 Oral Direct Factor Xa-inhibitor Apixaban in Patients With Acute Symptomatic Deep-vein Thrombosis-The (Botticelli DVT Study) (35) [Oraler direkter Faktor-Xa-Hemmer Apixaban bei Patienten mit akuter symptomatischer tiefer Venenthrombose – (Botticelli DVT-Studie)]	Ja Phase II	Abgeschlossen 520 Patienten	Keine Angabe in Studienregister	Apixaban; 2x tgl. oral, 5 mg, 10 mg und 1x tgl. 20 mg für 7 Tage + 2x tgl. 5 mg für 3 Monate versus LMWH oder Fondaparinux + Vit. K Antagonisten (Dosierung nach Zulassung)
Nr. 15 NCT00452530 Study of an Investigational Drug for the Prevention of Thrombosis-related Events Following Knee Replacement Surgery (ADVANCE-2) (36) [Studie eines in Entwicklung befindlichen Medikaments zur Vorbeugung gegen thrombosebezogene Ereignisse nach Knie-TEP-OP (ADVANCE-2)]	Ja Phase III	Abgeschlossen 3.054	12 Tage	Apixaban; 2x tgl. oral: 2,5 mg + 1x tgl. Plazebo- injektion versus Enoxaparin Injektion, s.c., 1x tgl. 40 mg + 2x tgl. Plazebo- Tabletten

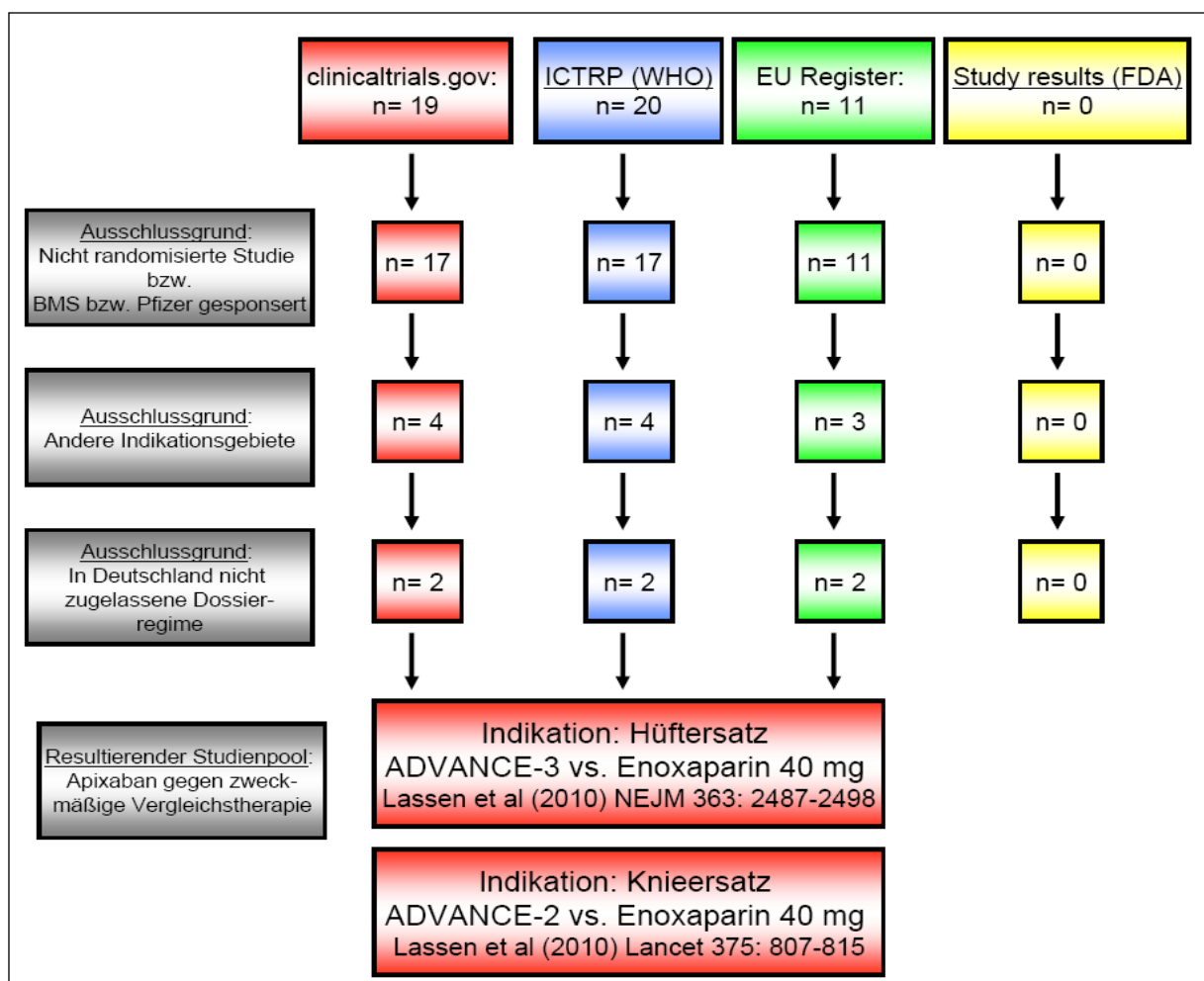
Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Nr. 16 NCT00643201 Efficacy and Safety Study of Apixaban for the Treatment of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism (AMPLIFY) (37) [Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie mit Apixaban zur Behandlung von tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie (AMPLIFY)]	Ja Phase III	Laufend 4.816 Patienten	6 Monate	Apixaban; oral, 2x tgl. 10 mg für 7 Tage gefolgt von 2x tgl. 5 mg für 6 Monate + Plazebo für Enoxaparin bzw. Warfarin versus Enoxaparin 1 mg/kg KG Injektion, s.c., 2x tgl. + Warfarin (INR 2-3) für 6 Monate + Plazebo für Apixaban
Nr. 17 NCT00633893 Efficacy and Safety Study of Apixaban for Extended Treatment of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism (AMPLIFY EXT) (38) [Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie mit Apixaban zur verlängerten Behandlung gegen tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie (AMPLIFY EXT)]	Ja Phase III	Laufend 2.430 Patienten	12 Monate	Apixaban 2x tgl. 2,5 bzw. 5 mg versus Plazebo 2x tgl.

Von den 17 randomisierten Studien wurden vier Studien in den zu beurteilenden Indikationsgebieten der elektiven Hüft- bzw. Kniegelenkersatzoperationen durchgeführt. Die Studien ADVANCE-3 (2) und ADVANCE-2 (3) wurden bei elektiven Hüft- bzw. Kniegelenkersatzoperationen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von Enoxaparin 40 mg durchgeführt, während Apixaban in den beiden Studien (APROPOS (27) und ADVANCE-1 (33) mit 2x30 mg Enoxaparin verglichen worden sind. Dieses Dosierregime von Enoxaparin ist in Deutschland nicht zugelassen und nicht verfügbar. Der G-BA legte die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt fest: „Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei hohem thromboembolischen Risiko (z.B. orthopädische Chirurgie) sind nur diejenigen NMH, die für diesen Schweregrad zugelassen sind. Die Wirkstoffe sollen in den für den Schweregrad zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert werden“ (39). Eine Dosierung von 2x 30 mg Enoxaparin erfüllt diese Kriterien nicht.

Aus diesem Grund müssen diese beiden Studien mit nicht zugelassenen Dosierungen gemäß den Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgeschlossen werden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in [Tabelle 4-12](#) hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. [Tabelle 4-12](#) bildet den Status der RCT mit Apixaban zum 01.10.2011 ab.

Abbildung 1: Flow-Chart zur Selektion aller randomisierten, kontrollierten klinischen Studien von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im bewerteten Indikationsgebiet.



Von den verbleibenden vier Studien mussten zwei weitere Studien von der vorliegenden Bewertung ausgeschlossen werden da die Kontrollgruppe nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Diese beiden Studien verglichen Apixaban im Indikationsbereich der elektiven Kniegelenkersatzoperationen gegenüber der 2mal täglichen Dosierung von Enoxaparin 30 mg mit postoperativen Beginn der VTE-Prophylaxe; einem Dossierregime, das der Zulassung u.a. in den USA entspricht, aber in Deutschland nicht zugelassen ist und nicht den nationalen Empfehlungen der AWMF-Leitlinien entspricht (10). Diese Dosierstärken sind

in Deutschland nicht verfügbar und repräsentieren nicht den Versorgungsalltag. Aus diesem Grund mussten diese beiden Studien ausgeschlossen werden. Zum einen handelt es sich um eine Dosis-Findungs-Studie der Phase II, NCT 00097357 und dem Akronym APROPOS. Die Studie ist publiziert (40). Zum anderen um eine pivotale Phase III mit dem Akronym ADVANCE-1. Die Studie ist ebenfalls publiziert (41).

Somit verbleiben insgesamt zwei Studien, die Apixaban gegenüber dem in Deutschland zugelassenen Dosierregime von Enoxaparin verglichen haben: Die ADVANCE-3-Studie bei Patienten mit elektiven Hüftgelenksersatz (42) und die ADVANCE-2-Studie bei Patienten mit elektiven Kniegelenksersatz (43).

Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien-Nr. /Bezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nr. 1 – Interaktionsstudie (24)	Phase I-Studie an Gesunden: Interaktionsstudie
Nr. 2 – AVERROES (23)	Anderes Indikationsgebiet: Patienten mit Vorhofflimmern
Nr. 3 – BV-Studie (25)	Phase I-Studie an Gesunden: Bioverfügbarkeitsstudie
Nr. 4 – ADOPT (26)	Anderes Indikationsgebiet: Patienten mit internistischen Grunderkrankungen
Nr. 5 – APROPOS (27)	Kontrollgruppe: In Deutschland nicht zugelassenes Dosierregime
Nr. 6 – Krebs (28)	Anderes Indikationsgebiet: Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankung
Nr. 7 – Vorhofflimmern (29)	Anderes Indikationsgebiet: Patienten mit Vorhofflimmern
Nr. 8 – ARISTOTLE (30)	Anderes Indikationsgebiet: Patienten mit Vorhofflimmern
Nr. 9 – ACS (31)	Anderes Indikationsgebiet: Patienten mit akutem Koronarsyndrom
Nr. 10 – APPRAISE-1 (32)	Anderes Indikationsgebiet: Patienten mit akutem Koronarsyndrom
Nr. 11 – ADVANCE-1 (33)	Kontrollgruppe: In Deutschland nicht zugelassenes Dosierregime
Nr. 12 – APPRAISE-2 (21)	Anderes Indikationsgebiet: Patienten mit akutem Koronarsyndrom
Nr. 14 – Botticelli (35)	Anderes Indikationsgebiet: Patienten mit manifester VTE
Nr. 16 – Amplify (37)	Anderes Indikationsgebiet: Patienten mit manifester VTE
Nr. 17 – Amplify Ext (38)	Anderes Indikationsgebiet: Patienten mit manifester VTE

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

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten

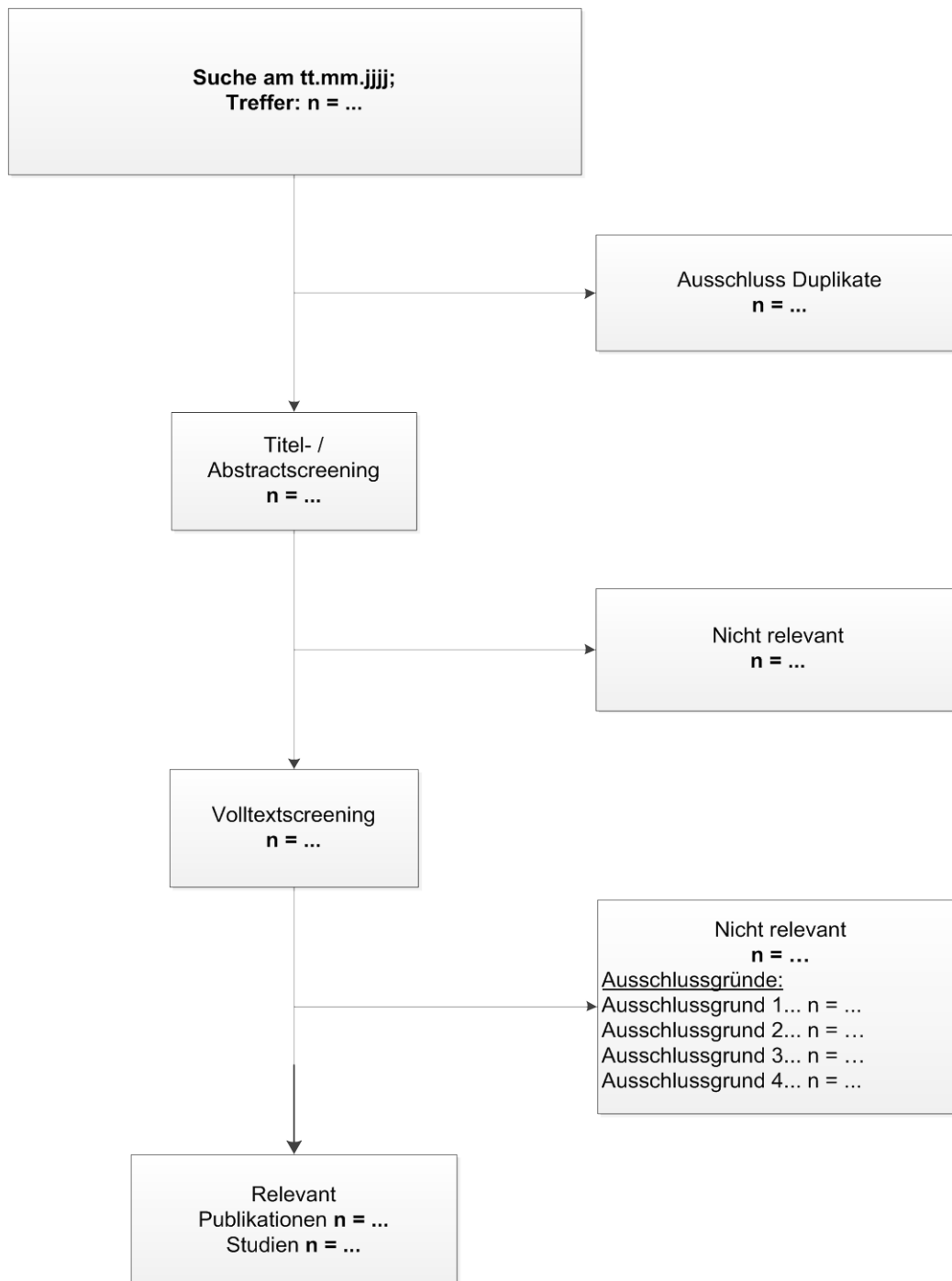
ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in [Anhang 4-C](#).

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

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

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

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Gemäß den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA ist eine Literaturrecherche für Apixaban bei der Einreichung dieses Nutzendossiers nicht notwendig, da das Arzneimittel bei Dossiereinreichung in keinem anderen Land bereits mehr als 12 Monate vermarktet wird.

Da diese Voraussetzung für das Arzneimittel ELIQUIS nicht zutrifft, wurde keine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z.B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe [Tabelle 4-12](#)) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-14: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^{b)})
Nr. 1- Interaktionsstudie (24)	clinicaltrials.gov, WHO ICTRP	Ja	n.d.
Nr. 2 – AVERROES (23)	clinicaltrials.gov, WHO ICTRP, Clinicaltrialsregister.eu	Ja	n.d.
Nr. 3- BV-Studie (25)	clinicaltrials.gov, WHO ICTRP	Ja	n.d.
Nr. 4 – ADOPT (26)	clinicaltrials.gov, WHO ICTRP, Clinicaltrialsregister.eu	Ja	n.d.
Nr. 5 – APROPOS (27)	clinicaltrials.gov, WHO ICTRP	Ja	n.d.
Nr. 6 – Cancer (28)	clinicaltrials.gov, WHO ICTRP	Ja	n.d.
Nr. 7 – Vorhofflimmern (29)	clinicaltrials.gov, WHO ICTRP	Ja	n.d.
Nr. 8 – ARISTOTLE (30)	clinicaltrials.gov, WHO ICTRP, Clinicaltrialsregister.eu	Ja	n.d.

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.^b)
Nr. 9 – ACS (31)	clinicaltrials.gov, WHO ICTRP	Ja	n.d.
Nr. 10 – APPRAISE-1 (32)	clinicaltrials.gov, WHO ICTRP, Clinicaltrialsregister.eu	Ja	n.d.
Nr. 11- ADVANCE-1 (33)	clinicaltrials.gov, WHO ICTRP, Clinicaltrialsregister.eu	Ja	n.d.
Nr. 12 - APPRAISE-2 (21)	clinicaltrials.gov, WHO ICTRP, Clinicaltrialsregister.eu	Ja	n.d.
Nr. 13 – ADVANCE-3 (34)	clinicaltrials.gov, WHO ICTRP, Clinicaltrialsregister.eu	Ja	n.d.
Nr. 14- BOTTICELLI (35)	clinicaltrials.gov, WHO ICTRP, Clinicaltrialsregister.eu	Ja	n.d.
Nr. 15 - ADVANCE-2 (36)	clinicaltrials.gov, WHO ICTRP, Clinicaltrialsregister.eu	Ja	n.d.
Nr. 16- AMPLIFY (37)	clinicaltrials.gov, WHO ICTRP, Clinicaltrialsregister.eu	Ja	n.d.
Nr. 17 – AMPLIFY EXT (38)	clinicaltrials.gov, WHO ICTRP, Clinicaltrialsregister.eu	Ja	n.d.
Nr. 18- Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei Dialyse-Patienten Nicht randomisiert (44)	clinicaltrials.gov, WHO ICTRP	Ja	n.d.
Nr. 19 – Pädiatrische Patienten mit Verweilkathetern Nicht randomisiert (45)	clinicaltrials.gov, WHO ICTRP	Ja	n.d.

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
Nr. 20 – Apixaban zur Prävention des Schlaganfalls bei Patienten mit Vorhofflimmern ACTRN 12609000026224 (46)	WHO ICTRP (entspricht ARISTOTLE Studie aus www.clinicaltrials.gov, siehe Nr. 8)	Nein	n.d.
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

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

berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Studienpool: Clinicaltrials.gov

Es wurden 19 Studien mit Apixaban identifiziert, davon waren zwei Studien nicht randomisiert und wurden ausgeschlossen. Von den verbleibenden 17 Studien wurden 13 Studien in anderen Indikationsgebieten durchgeführt und daher ausgeschlossen. Von den verbleibenden vier Studien in dem Indikationsgebiet: VTE-Prophylaxe bei erwachsenen Patienten, die sich elektiven Hüft- bzw. Kniegelenkersatzoperationen unterziehen, mussten zwei Studien ausgeschlossen werden, da ein in Deutschland nicht zugelassenes und nicht verfügbares Dosierregime in der Kontrollgruppe (Enoxaparin 2x 30 mg postoperativer Beginn anstatt Enoxaparin 1x 40 mg präoperativer Beginn) nicht die vom G-BA geforderten Kriterien

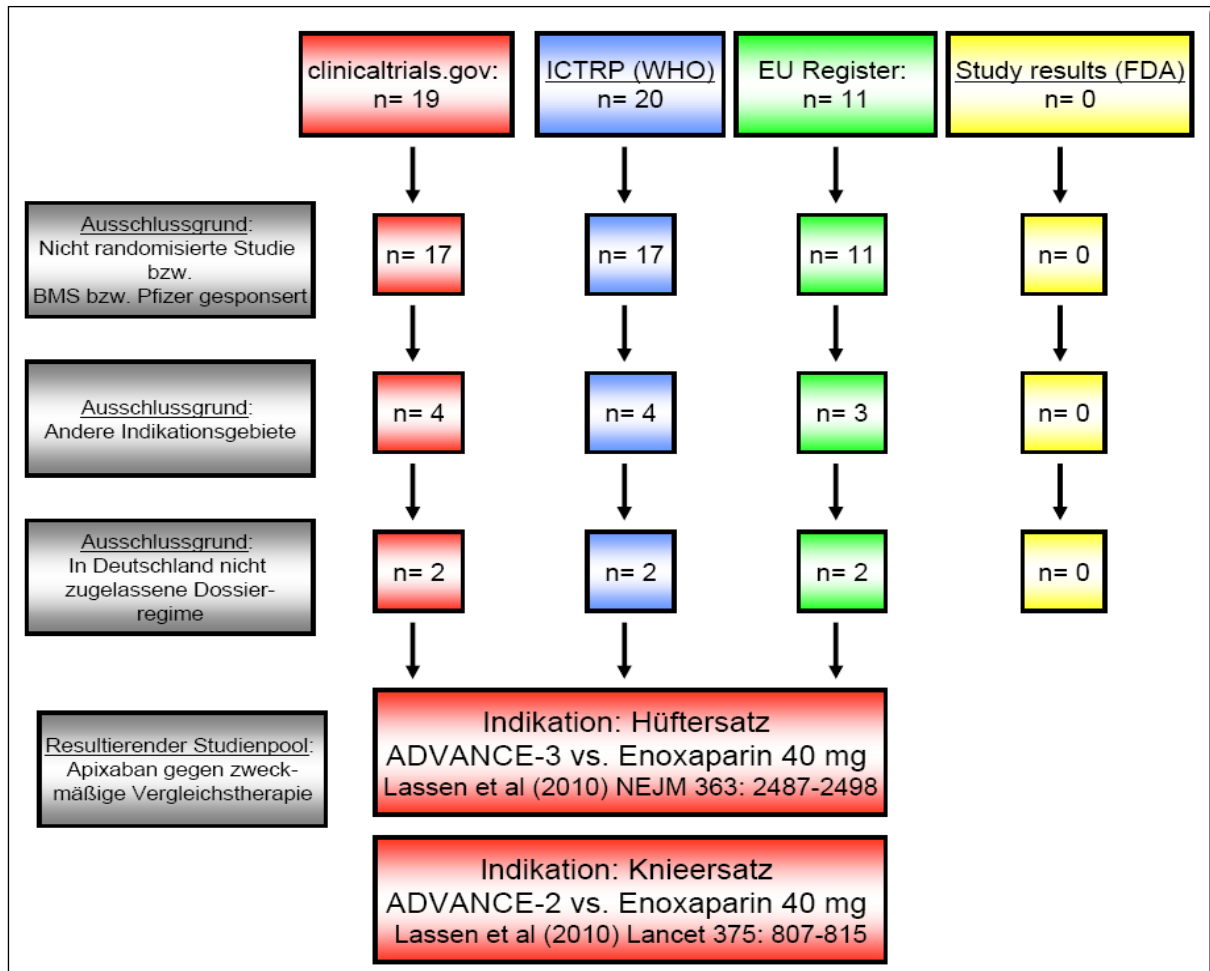
für die zweckmäßige Vergleichstherapie erfüllt war. Es verblieben zwei Studien: ADVANCE-3 (elektiver Hüftgelenksersatz) und ADVANCE-2 (elektiver Kniegelenksersatz).

Studienpool: ICTRP (WHO)

Dieser Studienpool beinhaltete komplett den Studienpool aus Clincialtrials.gov und enthielt zusätzlich eine nicht von BMS bzw. Pfizer gesponserte Studie in einem anderen Indikationsgebiet (Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern). Diese Studie läuft noch und Ergebnisse sind nicht verfügbar. Die Studie wurde daher für die Bewertung ausgeschlossen. Von den verbleibenden 17 Studien wurden 13 Studien in anderen Indikationsgebieten durchgeführt und daher ausgeschlossen. Von den verbleibenden vier Studien in dem Indikationsgebiet: VTE-Prophylaxe bei erwachsenen Patienten, die sich elektiven Hüft- bzw. Kniegelenksersatzoperationen unterziehen, mussten zwei Studien ausgeschlossen werden, da ein in Deutschland nicht zugelassenes und nicht verfügbares Dosierregime in der Kontrollgruppe (Enoxaparin 2x 30 mg postoperativer Beginn anstatt Enoxaparin 1x 40 mg präoperativer Beginn) nicht die vom G-BA geforderten Kriterien für die zweckmäßige Vergleichstherapie erfüllt war. Es verblieben zwei Studien: ADVANCE-3 (elektiver Hüftgelenksersatz) und ADVANCE-2 (elektiver Kniegelenksersatz), die zur Nutzenbewertung herangezogen wurden.

In der nachfolgenden Abbildung ist die Selektion des resultierenden Studienpools dargestellt:

Abbildung 3: Flussdiagramm des resultierenden Studienpools– Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Studienpool: EU-Register

Es wurden elf Studien mit Apixaban identifiziert, davon wurden acht Studien in anderen Indikationsgebieten durchgeführt und daher ausgeschlossen. Von den verbleibenden drei Studien in dem Indikationsgebiet: VTE-Prophylaxe bei erwachsenen Patienten, die sich elektiven Hüft- bzw. Kniegelenkersatzoperationen unterziehen, musste eine Studie ausgeschlossen werden, da ein in Deutschland nicht zugelassenes und nicht verfügbares Dossierregime in der Kontrollgruppe (Enoxaparin 2x30 mg postoperativer Beginn anstatt Enoxaparin 1x 40 mg präoperativer Beginn) nicht die vom G-BA geforderten Kriterien für die zweckmäßige Vergleichstherapie erfüllt war. Es verblieben zwei Studien: ADVANCE-3 (elektiver Hüftgelenkersatz) und ADVANCE-2 (elektiver Kniegelenkersatz), die zur Nutzenbewertung herangezogen wurden.

Studienpool: Study results (FDA)

Da Apixaban in den USA nicht zugelassen ist und diese Datenbank nur Studienergebnisse für Arzneimittel aufnimmt, die in den USA zugelassen sind, sind folgerichtig keine Apixaban-Studien verfügbar.

Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponser te Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Register-eintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
NZ						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie: Enoxaparin 40 mg subkutan, 1x tgl. präoperativer Beginn						
ADVANCE-3	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja (42)
ADVANCE-2	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja (43)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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

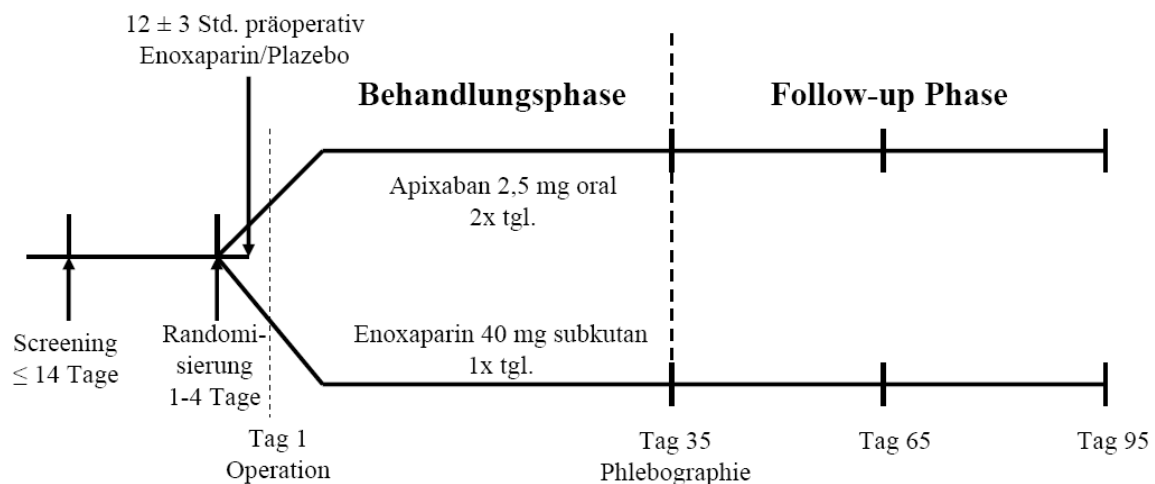
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Im Folgenden werden die beiden Studien (ADVANCE-3 bei Patienten mit elektiven Hüftgelenksersatz und ADVANCE-2 bei Patienten mit elektiven Kniegelenksersatz) hinsichtlich Studiendesign und Studienpopulation gegenüber gestellt. Die Studien haben ein vergleichbares Design und unterscheiden sich in Bezug auf die Indikationsstellung (Hüftgelenksersatz bzw. Kniegelenksersatz) und in der Dauer der VTE-Prophylaxe. Gemäß den nationalen und internationalen Empfehlungen (10); (14) und der europäischen Zulassungsguideline sollte die VTE-Prophylaxe nach Hüftgelenksersatz 28-35 Tage und nach Kniegelenksersatz 10-14 Tage dauern (12).

Abbildung 4: Studiendesign zu ADVANCE-3 bei Patienten mit Hüftgelenksersatz



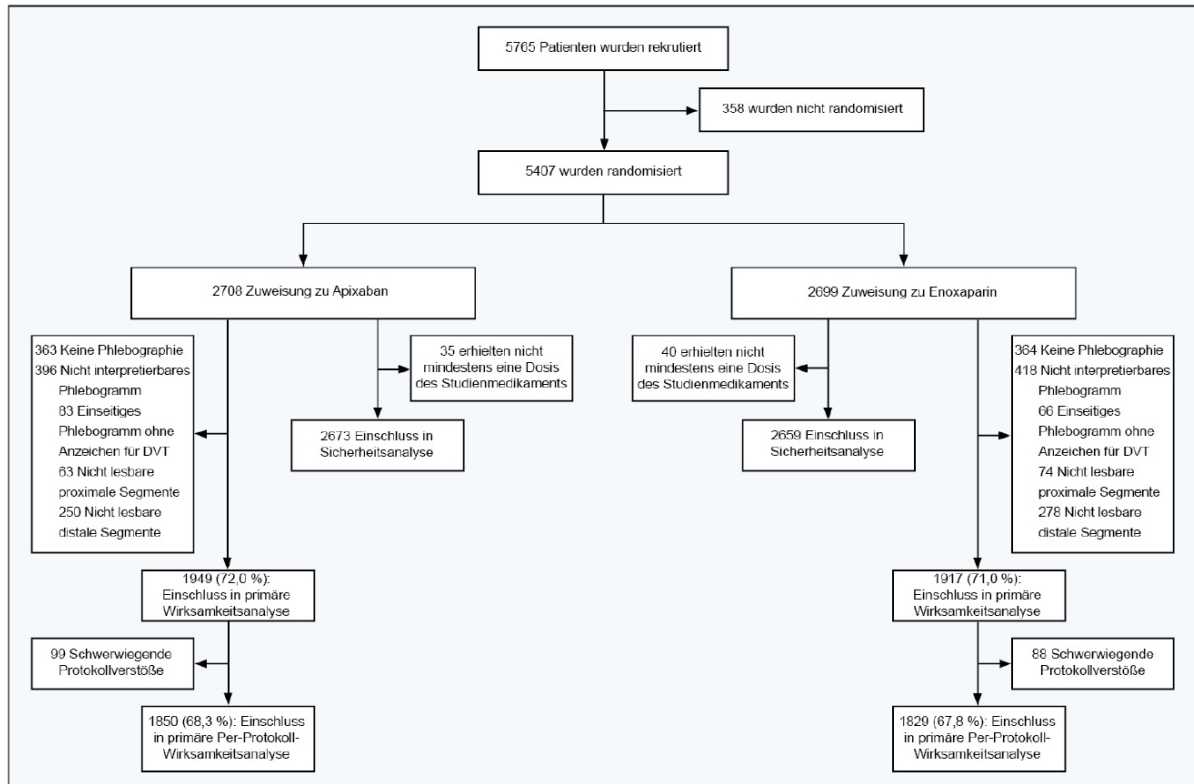
Dabei wurde das in voranstehender Abbildung dargestellte Design gewählt.

Die ADVANCE-3 Studie wurde von Mai 2007 bis September 2009 als randomisierte, doppelblinde, double-dummy Studie bei Patienten mit elektiven Hüftgelenksersatz durchgeführt.

Insgesamt wurden 5.765 Patienten in die Studie aufgenommen, von den 5.407 randomisiert worden sind: 2.708 Patienten wurden der Apixaban-Gruppe und 2.699 Patienten der Enoxaparin-Gruppe zugeordnet. In die primäre Wirksamkeitsanalyse wurden 1.949 Patienten in der Apixaban-Gruppe und 1.917 Patienten in der Enoxaparin-Gruppe aufgenommen. Für die Bestimmung der Verträglichkeit wurden 2.673 Patienten der Apixaban-Gruppe und 2.659 Patienten der Enoxaparin-Gruppe berücksichtigt. Die genaue Gruppenzugehörigkeit sowie die Gründe für den Ausschluss bestimmter Patienten sind im nachfolgenden Flow-Chart dargestellt: Dabei bestätigte sich die im Prüfprotokoll festgelegte Annahme, dass ca. 30% der Phlebographien nicht verfügbar oder nicht interpretierbar sein. Dies ist ein Wert, der den Ergebnissen aktueller Studien mit anderen Antithrombotika entspricht (47); (48). Zwischen den Behandlungsgruppen gab es in Bezug auf den Ausschluss aus der Wirksamkeits- bzw.

Verträglichkeitsanalyse keine relevanten Unterschiede (siehe nachfolgendes Patienten Flow-Chart).

Abbildung 5: Studienaufnahme (Enrollment), Randomisierung und ITT- bzw. PP-Analyse bei ADVANCE-3



Die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht in den demographischen Parametern und Basisdaten (siehe nachfolgende Tabelle). Die demographischen Parameter und Basisdaten zeigen, dass bei der durchgeführten Studie zum elektiven Hüftgelenkersatz über 90% der Patienten der ethnische Gruppe: Weiße zugeordnet worden sind. Die Patienten waren im Durchschnitt ca. 60 Jahre alt und mit 80 kg Körpergewicht und einem Body Mass Index von 28 leicht übergewichtig. Die Geschlechterverteilung war annähernd gleich (53% weiblich, 47% männlich). Die Operationsdauer betrug durchschnittlich 1,5 Std. in beiden Gruppen bei einer mittleren Krankenhausverweildauer von 9 Tagen. Die detaillierten Daten für die beiden randomisierten Behandlungsgruppen sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt und unterschieden sich nicht relevant voneinander.

Tabelle 4-16: Demographische Kennzahlen und Basisdaten der ADVANCE-3 Studie

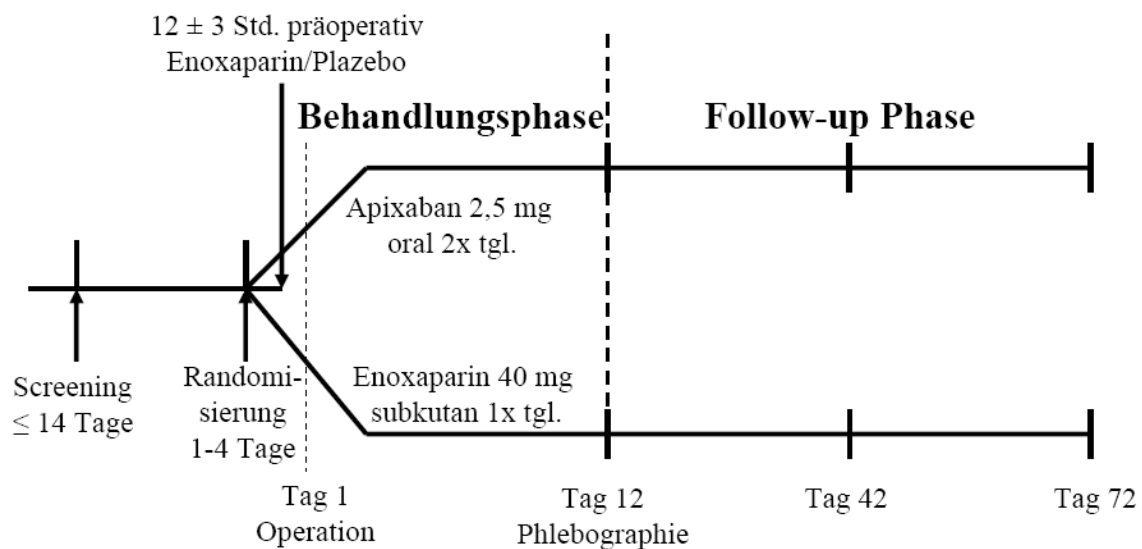
Parameter	Patienten die randomisiert wurden		In die primäre Wirksamkeitsanalyse aufgenommene Patienten*		P-Wert ⁺
	Apixaban (N=2708)	Enoxaparin (N=2699)	Apixaban (N=1949)	Enoxaparin (N=1917)	
Weibliche Patienten (%)	1430 (52,8)	1451 (53,8)	1024 (52,5)	1005 (52,4)	0,94
Alter in Jahren					0,08
• Mittelwert	60,9	60,6	60,7	60,0	
• Wertebereich	19 - 92	19 - 93	19 - 90	19 - 91	
Gewicht in kg					0,64
• Mittelwert	79,9	79,5	79,9	79,6	
• Wertebereich	37,0 – 179,9	28,0 – 152,4	41,0 – 144,7	39,9 – 149,0	
Hautfarbe/Ethnie – Anz. (%)					0,94
• Weiß	2451 (90,5)	2446 (90,6)	1789 (91,8)	1769 (92,3)	
• Schwarz	69 (2,5)	63 (2,3)	43 (2,2)	39 (2,0)	
• Amerikanische Ureinwohner incl. Alaska	2 (<0,1)	1 (<0,1)	1 (<0,1)	0 (0)	
• Asiatisch	182 (6,7)	188 (7,0)	115 (5,9)	108 (5,6)	
• Hawaii/pazifische Inseln	1 (<0,1)	0	0	0	
• Andere	3 (0,1)	1 (<0,1)	1 (<0,1)	1 (<0,1)	
Region-Anz. (%)					0,90
• Europa	1495 (55,2)	1495 (55,4)	1084 (55,6)	1086 (56,7)	
• Nordamerika	809 (29,9)	797 (29,5)	609 (31,2)	580 (30,3)	
• Asien, pazifische Inseln	278 (10,3)	279 (10,3)	185 (9,5)	178 (9,3)	
• Lateinamerika	126 (4,7)	128 (4,7)	71 (3,6)	73 (3,8)	
Geschätzt Kreatinin-Clearance >60 ml/min – Anz. (%)	2381 (87,9)	2376 (88,0)	1731 (88,8)	1716 (89,5)	0,48

*Die primäre Wirksamkeitsanalyse erfolgte mit Daten aller randomisierten Patienten, deren primärer Wirksamkeitsendpunkt bewertet werden konnte. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt setzt sich zusammen aus festgestellten asymptomatischen oder symptomatisch tiefen Venenthrombosen, nicht tödlichen Lungenembolien oder Tod aus beliebigem Grund während der zugeordneten Behandlungsdauer (also von der Randomisierung bis Tag 32 oder Tag 38 oder bis 2 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments, je nachdem, welcher Zeitraum länger war).

+ Die P-Werte dienen dem Post-hoc-Vergleich zwischen Baseline-Werten von Patienten in der Apixaban-Gruppe und der Enoxaparin-Gruppe, die an der primären Wirksamkeitsanalyse teilnehmen. Bei den kontinuierlichen Variablen wurden Zweistichproben-t-Tests mit den Mittelwerten durchgeführt. Bei den kategorialen Variablen wurden für Variablen mit mindestens fünf erwarteten Ereignissen Chi-Quadrat-Tests und für Variablen mit weniger erwarteten Ereignissen exakten Tests nach Fisher verwendet.

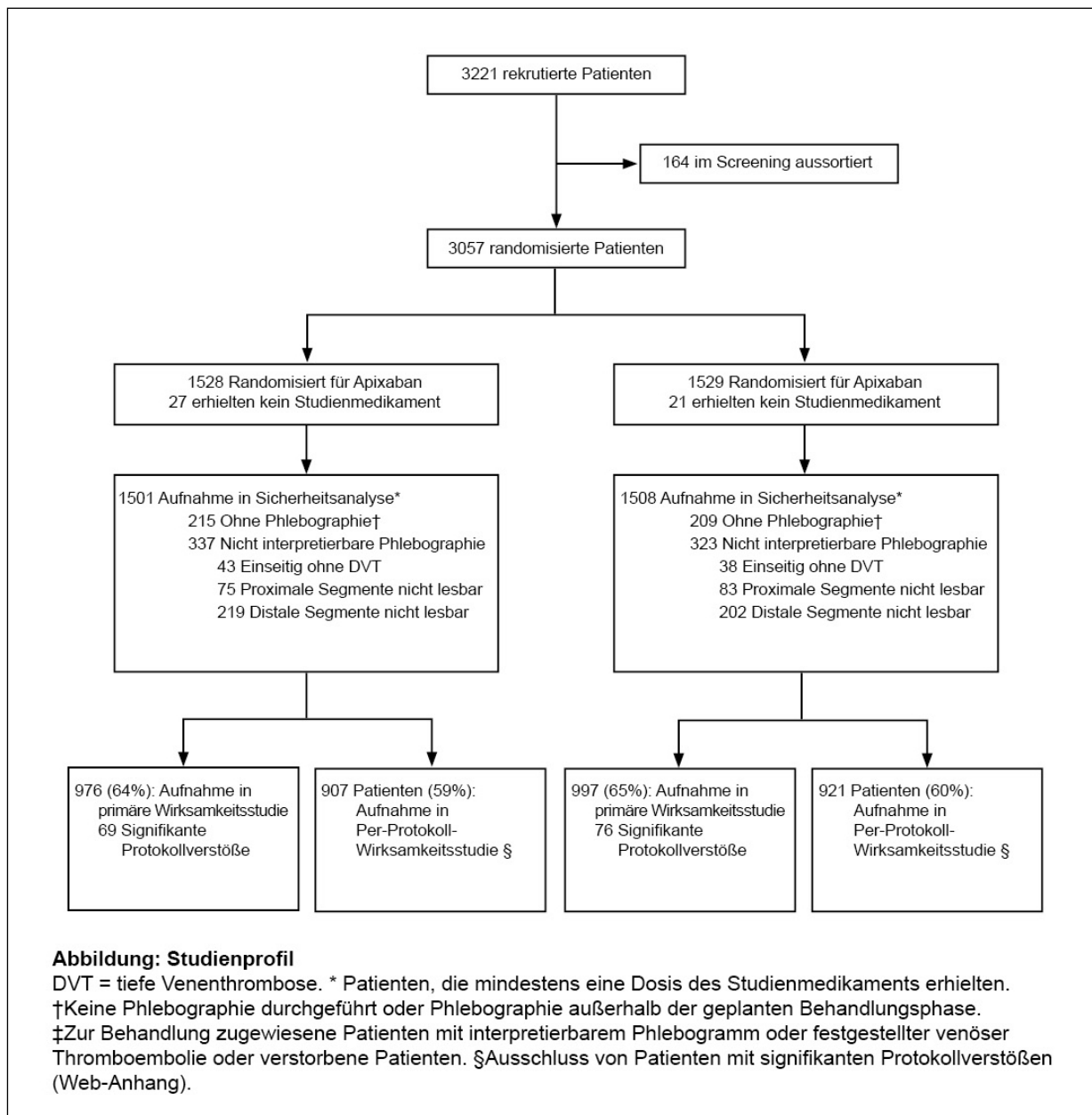
Die ADVANCE-2-Studie wurde von Januar 2007 bis Januar 2009 als randomisierte, doppelblinde, double-dummy Studie bei Patienten mit elektivem Kniegelenksersatz durchgeführt. Im Gegensatz zur ADVANCE-3-Studie wurde gemäß den internationalen Leitlinien eine VTE-Prophylaxedauer von 12 Tage \pm 2 Tage durchgeführt. Dabei wurde das in nachfolgender Abbildung dargestellte Design gewählt:

Abbildung 6: Studiendesign zu ADVANCE-2 bei Patienten mit Kniegelenksersatz



Insgesamt wurden 3.221 Patienten in die Studie aufgenommen, von den 3.057 randomisiert worden sind: 1.528 Patienten wurden der Apixaban-Gruppe und 1.529 Patienten der Enoxaparin-Gruppe zugeordnet. In die primäre Wirksamkeitsanalyse wurden 976 Patienten (64%) in der Apixaban-Gruppe und 997 Patienten (65%) in der Enoxaparin-Gruppe aufgenommen. Für die Bestimmung der Verträglichkeit wurden 1.501 Patienten der Apixaban-Gruppe und 1.508 Patienten der Enoxaparin-Gruppe berücksichtigt. Die genaue Gruppenzugehörigkeit sowie die Gründe für den Ausschluss bestimmter Patienten sind im nachfolgenden Flow-Chart dargestellt. Dabei wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Abbildung 7: Studienaufnahme (Enrollment), Randomisierung und ITT- bzw. PP-Analyse bei ADVANCE-2



Die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht in den demographischen Kenngrößen und Basisdaten (siehe nachfolgende Abbildung) (43). In dieser Studie waren beim elektiven Kniegelenksersatz die Patienten mit durchschnittlich 66 Jahren älter als beim Hüftgelenksersatz (60 Jahre) mit einer ungleichen Geschlechterverteilung. Über 70% der Patienten waren in der ADVANCE-2-Studie weiblich während es bei Hüftgelenksersatz nur ca. 53% weiblichen Geschlechts waren.

Tabelle 4-17: Demographische Kennzahlen und Basisdaten der ADVANCE-2 Studie

Parameter	Zur Behandlung randomisierte Patienten		Population für primäre Wirksamkeit	
	Apixaban (n=1528)	Enoxaparin (n=1529)	Apixaban (n=976)	Enoxaparin (n=997)
Frauen: Anzahl (%)	1089 (71%)	1127 (74%)	687 (70%)	730 (73%)
Alter in Jahren: Median (IQR*; Mittelwert)	67 (59-73; 65,6)	67 (60-73;65,9)	66 (59-72; 65,1)	67 (60-73;66,0)
Gewicht in kg Median (IQR*; Mittelwert)	78 (68,0–89,0; 78,7)	78 (68,0–88,0; 78,3)	78 (69,0–90,0; 79,2)	78 (68,0–89,0; 78,5)
Hautfarbe				
• Weiße	1216 (80%)	1211 (79%)	794 (81%)	800 (80%)
• Schwarze	14 (<1%)	6	14 (<1%)	7 (<1%)
• Asiaten	525 (16%)	524 (17%)	144 (15%)	156 (16%)
• Hawaii/pazifische Inseln	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
• Andere	45 (3%)	46 (3%)	31 (3%)	33(3%)
Region				
• Südafrika	56 (4%)	56 (4%)	35 (4%)	32 (3%)
• Europa	1112 (73%)	1110 (73%)	737 (76%)	745 (75%)
• Lateinamerika	114 (7%)	116 (8%)	64 (7%)	68 (7%)
• Asien / Pazifik	246 (16 %)	247 (16 %)	140 (14%)	(15%)
Nierenfunktion				
Geschätzte Kreatinin-Clearence > 60 ml/min	1258 (82 %)	1291 (84%)	820 (84 %)	858 (86%)

*) IQR: Interquartilabstand

Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studien- dauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ADVANCE-3	RCT, doppelblind, parallel, multizentri- trisch	Erwachsene mit elektiven Hüftgelenks- ersatz- operationen	Apixaban (n= 2.708) Enoxaparin (n=2.699)	Prophylaxe: 35 ± 3 Tage	Europa (einschl. Deutschland), Nordamerika, Asien, Lateinamerika 08.05.2007 - 05.09.2009	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Kombination aus: Alle VTE + Gesamt mortalität <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Kombination aus: Schwere VTE + VTE- bezogener Tod ◆ Gesamt mortalität ◆ Lungenembolien ◆ Schwere TVT ◆ Alle TVT ◆ Größere Blutungen ◆ Schwere unerwünschte Ereignisse (SAE) ◆ Abbruch der Medikation wegen AE Alle unerwünschten Ereignisse (AE)

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studien- dauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ADVANCE-2	RCT, doppelblind, parallel, multizentri- sch	Erwachsene mit elektiven Kniegelenks- ersatz- operationen	Apixaban (n= 1.528) Enoxaparin (n=1.529)	Prophylaxe: 12 ± 2 Tage	Europa (einschl. Deutschland), Asien, Lateinamerika, Afrika 29.06.2007- 30.01.2009	<u>Primärer Endpunkt :</u> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Kombination aus: Alle VTE + Gesamtmortalität <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Kombination aus: Schwere VTE + VTE- bezogener Tod ◆ Gesamtmortalität ◆ Lungenembolien ◆ Schwere TVT ◆ Alle TVT ◆ Größere Blutungen ◆ Schwere unerwünschte Ereignisse (SAE) ◆ Abbruch der Medikation wegen AE ◆ Alle unerwünschten Ereignisse (AE)

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Apixaban	Enoxaparin	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
ADVANCE-3	Start: prä-operativ Plazebo-Injektion Apixaban 2x tgl. 2,5 mg oral + Placebo 1x tgl. subkutan	Start: prä-operativ Enoxaparin- Injektion Plazebo 2x tgl. oral + Enoxaparin 40 mg 1x tgl. subkutan	
ADVANCE-2	Start: prä-operativ Plazebo-Injektion Apixaban 2x tgl. 2,5 mg oral + Placebo 1x tgl. subkutan	Start: prä-operativ Enoxaparin- Injektion Plazebo 2x tgl. oral + Enoxaparin 40 mg 1x tgl. subkutan	

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w /m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
ADVANCE-3 Apixaban Enoxaparin	5.407 2.708 2.699	60,9 [19-92] 60,6 [19-93]	52,8 / 47,2 53,8 / 46,2	Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatzoperationen einschließlich Revisionen, keine Notfalloperationen wie Hüftfrakturen
ADVANCE-2 Apixaban Enoxaparin	3.057 1.528 1.529	65,6 [59-73] 65,9 [60-73]	71,3 / 28,7 73,7 / 26,3	Nur elektiven Kniegelenkersatzoperationen einschließlich Revisionen, ein- oder zweiseitig

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

In den beiden Studien wurden Patienten mit der Indikation eines geplanten elektiven Hüft- bzw. Kniegelenkersatzes hinsichtlich der VTE-Prophylaxe untersucht. Dabei handelt es sich in der Regel um ältere Patienten mit einem Durchschnittsalter von über 60 Jahren bei Hüftgelenkersatz und von über 65 Jahren bei Kniegelenkersatz. In beiden Studien wurden mehr Frauen als Männer in die Studie eingeschlossen: Während in der Hüftgelenkersatzstudie bei Erstimplantation die Geschlechterverteilung mit ca. 59% versus

ca. 41% zugunsten der Frauen deutlich ausgeprägt war, konnte bei elektiven künstlichen Kniegelenksersatz ein noch größeres Ungleichgewicht mit ca. 66% versus ca. 34% zugunsten der Frauen festgestellt werden. Diese Ungleichverteilungen sind repräsentativ für die beiden Indikationsgebiete im Versorgungsalltag in Deutschland (49).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studien (ADVANCE-3 und ADVANCE-2) wurde zunächst auf Studienebene (d.h. übergreifend für alle patientenrelevanten Endpunkte) evaluiert. Die entsprechenden Bewertungsbögen finden sich im Anhang 4-G.

Die wesentlichen Ergebnisse der endpunktübergreifenden Bewertung sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
ADVANCE-3	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
ADVANCE-2	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund des Studiendesigns (doppel-blind, double-dummy und zentrale Randomisierung) und der Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte durch ein unabhängiges Expertenteam sind alle Maßnahmen in beiden Studien ergriffen worden, um das Verzerrungspotential möglichst niedrig zu halten. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien-Akronym	Gesamtmortalität	Kombinierter Endpunkt: alle VTE und Gesamtmortalität (primärer Endpunkt)	Kombinierter Endpunkt: alle schwerwiegenden VTE und VTE-bezogener Tod (sekundärer Endpunkt)	Lungenembolien (LE)	Schwere TVT	Alle TVT	Größere Blutungen (primärer Verträglichkeitsendpunkt)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)	Absetzen der Studienmedikation wegen AE	Unerwünschte Ereignisse (AE)
ADVANCE-3	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
ADVANCE-2	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

4.3.1.3.1 Endpunkt

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

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

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

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

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

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in [Anhang 4-G](#).

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

4.3.1.3.1 Endpunkt: Gesamtmortalität – RCT

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Endpunkt: **Gesamtmortalität**

Studie	Operationalisierung (für beide Studien gleich)
ADVANCE-3 ADVANCE-2	Unter Gesamtmortalität wurden alle Todesfälle, welche nach der Randomisierung und bis zum Ende der Behandlungszeit geschahen, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache zusammengefasst. Alle Todesfälle wurden durch die verantwortlichen Prüfarzte erhoben und an das unabhängige zentrale Beurteilungskomitee (ICAC, Independent Central Adjudication Committee) verblindet zur Verifikation versandt.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Gesamtmortalität** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADVANCE-3	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
ADVANCE-2	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Endpunkt: **Gesamtmortalität** aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatzoperationen (ADVANCE-3)			Patienten mit elektiven Kniegelenkersatzoperationen (ADVANCE-2)		
	Apixaban	Enoxaparin	ARR p-Wert	Apixaban	Enoxaparin	ARR p-Wert
Gesamtmortalität*						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	3/2.708 0,11%	1/2.699 0,04%	+0,07%	2/1.528 0,13%	0/1.529 0,00%	+0,13%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	2,99 (0,31-28,73)		p=0,625	n.b. n.b.		p=0,250

n.b.) nicht bestimmbar

* Da aufgrund der kleinen Ereigniszahlen die Voraussetzungen zur Durchführung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson nicht erfüllt waren, wurde Fisher's Exakter Test durchgeführt.

Fazit:

Aus den vorgelegten Studien ist kein Zusatznutzen für Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich des Endpunkts Gesamtmortalität abzuleiten.

Begründung:

In den beiden Studien ADVANCE-3 (Hüftgelenkersatz) und ADVANCE-2 (Kniegelenkersatz) wurden grundsätzlich nur Patienten ausgewählt, die für große orthopädische Eingriffe geeignet waren. Es wurden keine Notfalleingriffe, sondern nur geplante, sogenannte elektive Eingriffe in diese Studien eingeschlossen. Die Behandlungsdauer war in der ADVANCE-3-Studie 32-38 Tage und in der ADVANCE-2-Studie 10-14 Tage. Es war deshalb – trotz des Hochrisikoeingriffes - nur mit geringen Mortalitätszahlen zu rechnen, da bei elektiven, d.h. geplanten Studien nur Patienten eingeschlossen werden, die eine positive Operationsprognose aufweisen. Dies bestätigte sich auch in den Studienergebnissen.

In beiden Studien zeigten sich keine klinisch relevanten bzw. statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Anzahl der absoluten Ereignisse mit einer Spannweite von Null bis drei Ereignisse pro Behandlungsgruppe ist zu gering, um Unterschiede in der Gesamtmortalität festzustellen.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt: Alle VTE+GesamtmortalitätTabelle 4-26: Operationalisierung von Endpunkt: **Alle VTE+Gesamtmortalität**

Studie	Operationalisierung (für beide Studien gleich)
ADVANCE-3 ADVANCE-2	Unter „alle VTE+Gesamtmortalität“ wurden alle TVT, Lungenembolien und Todesfälle zusammengefasst, welche nach der Randomisierung und bis zum Ende der Behandlungszeit geschahen. Definitionen von TVT oder Lungenembolie oder Tod (siehe einzelne Endpunkte). Alle kombinierten Endpunkte wurden durch die verantwortlichen Prüfarzte erhoben und an das unabhängige zentrale Beurteilungskomitee (ICAC, Independent Central Adjudication Committee) verblindet zur Verifikation versandt. Die Beobachtungseinheit ist jeweils der Patient, d.h. es werden jeweils die Anzahl der Patienten pro Behandlungsgruppe, die mindestens ein Ereignis aufwiesen, erfasst.

Für die Operationalisierung des Nachweises einer tiefen Beinvenenthrombose (distal und proximal) ist die Phlebographie der Goldstandard bei confirmatorischen klinischen Studien (12). Die Phlebographie ist eine geeignete Untersuchungsmethode, um tiefe Beinvenenthrombosen sicher nachzuweisen bzw. auszuschließen (19). Ein besonderer Vorteil liegt bei der Phlebographie in der Objektivität des Untersuchungsverfahrens mit einer umfassenden und leicht nachvollziehbaren Dokumentation. Sie ist daher als Diagnoseverfahren in Studien besonders geeignet, da eine Auswertung durch eine unabhängige Expertengruppe möglich ist und damit das Risiko von Verzerrungspotentialen vermindert werden kann, wie es in den CPMP-Guidelines (2008) empfohlen wird.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Alle VTE + Gesamtmortalität** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADVANCE-3	Niedrig	Ja	Ja*	Nein	Nein	Niedrig
ADVANCE-2	Niedrig	Ja	Ja*	Nein	Nein	Niedrig

*) siehe nachfolgende Begründung

Es wurden alle Anstrengungen unternommen, um qualitativ hochwertige Phlebogramme von jedem Patienten am Ende der Behandlungszeit zu erhalten. Wie in anderen aktuellen Studien zur VTE-Prophylaxe bei diesem Patientenkollektiv ist mit einer Rate von 30% für fehlende bzw. nicht auswertbare Phlebogramme zu rechnen (48); (47). Eine Rate von 30% fehlender bzw. auswertbarer Phlebogramme wurde bereits im Studienprotokoll antizipiert und bei der Fallzahlschätzung berücksichtigt (2); (3). Die Gründe für fehlende Daten sind:

- Weigerung des Patienten eine Phlebographie durchführen zu lassen oder

- durchgeführte Phlebogramme sind nicht auswertbar.

Die tatsächlichen Raten fehlender oder nicht auswertbarer Phlebogramme in den Studien entsprachen der angenommenen Raten (28% in ADVANCE-3 und 36% in ADVANCE-2).

Die fehlenden Daten beeinflussten aus folgenden Gründen nicht die Schlussfolgerungen aus den Wirksamkeitsergebnissen (siehe [Anhang 4-G](#)):

- a. Das Verzerrungspotenzial wurde minimiert durch die Anwendung der double-dummy Methode
- b. Die Gründe für fehlende Phlebogramme oder nicht auswertbare Phlebogramme waren in den Studien und den Behandlungsgruppen vergleichbar
- c. Der Anteil der Patienten mit fehlenden oder nicht auswertbaren Phlebogrammen war in den Studien und den Behandlungsgruppen vergleichbar.
- d. Die Basisdaten der Patienten mit fehlenden Daten waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Aus diesen Gründen wurde eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips bejaht.

Um darüber hinaus die Robustheit der Ergebnisse, insbesondere einen potentiellen Einfluss von fehlenden oder nicht auswertbaren Phlebogrammen auf das Gesamtergebnis zu untersuchen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dazu wurde untersucht, welche Auswirkungen auf den Vergleich der Behandlungsgruppen verschiedene angenommene Ereignisraten der Patienten ohne vorliegendes Phlebogramm in den Behandlungsgruppen haben. Es wurde ein weiter Bereich an angenommenen Szenarien untersucht.

Bei einer nachgewiesenen Thrombose ist eine sofortige therapeutische Antikoagulation erforderlich [\(19\)](#). Dies geschieht mit deutlich höheren Dosierungen z.B. 2x 80 mg Enoxaparin bei einem 80 kg Patienten als in der VTE-Prophylaxe (1x 40 mg Enoxaparin) [\(9\)](#).

Das Ziel einer Akutbehandlung einer tiefen Beinvenenthrombose ist zum einen die Verhinderung einer Embolisierung in die Lungenarterienstrombahn und die Auslösung einer Lungenembolie und zum anderen das Wachstum des entstandenen Thrombus zu begrenzen und das Auftreten bzw. den Schweregrad von Langzeitkomplikationen wie z.B. eines postthrombotischen Syndroms zu vermindern [\(19\)](#).

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Endpunkt: **Alle VTE + Gesamtmortalität** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatzoperationen (ADVANCE-3)			Patienten mit elektiven Kniegelenkersatzoperationen (ADVANCE-2)		
	Apixaban	Enoxa- parin	ARR p-Wert	Apixaban	Enoxa- parin	ARR p-Wert
Alle VTE/Gesamtmortalität						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	27/1.949 1,39%	74/1.917 3,86%	-2,47 %	147/976 15,06%	243/997 24,37%	-9,31%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,36 (0,23- 0,56)**		p<0,001	0,62 (0,51-0,74)		p<0,001

** Die ursprünglich in der ADVANCE-3-Studie verwendete Fieller-Methode zur Berechnung des Konfidenzintervalls des relativen Risikos (siehe Abschnitt 4.2.5.3) ergab für den Endpunkt Alle VTE / Gesamtmortalität ein 95%-Konfidenzintervall von (0,22-0,54) und für den Endpunkt Schwere VTE / VTE-bezogener Tod ein 95%-Konfidenzintervall von (0,15-0,80).

Ergebnis der Sensitivitätsanalyse für fehlende Daten für den primären Wirksamkeitsendpunkt:

In der ADVANCE-3 Studie betrug die beobachtete Differenz des primären Wirksamkeitsendpunkts 2,47% zugunsten von Apixaban. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zeigten robuste Ergebnisse hinsichtlich des Nachweises der Überlegenheit, sogar unter unwahrscheinlichen Szenarien:

- Überlegenheit in der randomisierten Patientenpopulation würde sogar nachgewiesen unter der Annahme, dass für die Patienten ohne vorliegendes Phlebogramm eine Behandlungsdifferenz bis zu 3% zugunsten von Enoxaparin besteht.

In der ADVANCE-2 Studie war die beobachtete Differenz des primären Wirksamkeitsendpunkts 9,31% zugunsten von Apixaban. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zeigten robuste Ergebnisse hinsichtlich des Nachweises der Überlegenheit, sogar unter unwahrscheinlichen Szenarien:

- Überlegenheit in der randomisierten Patientenpopulation würde sogar nachgewiesen unter der Annahme, dass für die Patienten ohne vorliegendes Phlebogramm eine Behandlungsdifferenz bis zu 10% zugunsten von Enoxaparin besteht.

Die vollständigen Ergebnisse sind im Zulassungsdokument 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy dargestellt.

Fazit:

Aus den vorgelegten Studien ist ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen im Hinblick auf den patientenrelevanten, kombinierten Endpunkt bestehend aus Gesamtmortalität und alle VTE für Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachgewiesen.

Begründung:

In der ADVANCE-3-Studie bei elektivem Hüftgelenkseratz war die Inzidenz mit 1,39% unter Apixaban signifikant niedriger ($p < 0,001$) als mit 3,86% unter Enoxaparin. Dies entspricht einem relativen Risiko (RR) von 0,36 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,23-0,56. In der ADVANCE-2-Studie bei elektivem Kniegelenkseratz war die Inzidenz mit 15,06% unter Apixaban signifikant niedriger ($p < 0,001$) als mit 24,37% unter Enoxaparin. Dies entspricht einem relativen Risiko (RR) von 0,62 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,51-0,74. Beide Studien weisen somit konsistente Ergebnisse hinsichtlich einer beträchtlichen Reduktion des kombinierten Endpunktes auf.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittelnutzenverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) (6) ist der Zusatznutzen im Sinne einer „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ als beträchtlich zu bewerten. Die Ergebnissicherheit ist als Beleg zu klassifizieren, da zwei RCT mit hoher Ergebnissicherheit dieses Ergebnis zeigten.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt: Schwere VTE + VTE-bezogener TodTabelle 4-29: Operationalisierung von Endpunkt: **Schwere VTE + VTE-bezogener Tod**

Studie	Operationalisierung (für beide Studien gleich)
ADVANCE-3 ADVANCE-2	Zeit bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Mit einer beidseitigen Phlebographie nachgewiesene manifeste tiefe Beinvenenthrombose, eine mit objektiven Verfahren nachgewiesenen Lungenembolie oder ein Todesfall, welche nach der Randomisierung und bis zum Ende der Behandlungszeit geschahen, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache zusammengefasst. Alle kombinierten Endpunkte wurden durch die verantwortlichen Prüfarzte erhoben und an das unabhängige zentrale Beurteilungskomitee (ICAC, Independent Central Adjudication Committee) verblindet zur Verifikation versandt. Die Beobachtungseinheit ist jeweils der Patient, d.h. es werden jeweils die Anzahl der Patienten pro Behandlungsgruppe, die mindestens ein Ereignis aufwiesen, erfasst.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Schwere VTE + VTE-bezogener Tod** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADVANCE-3	Niedrig	Ja	Ja*	Nein	Nein	Niedrig
ADVANCE-2	Niedrig	Ja	Ja*	Nein	Nein	Niedrig

*) siehe nachfolende Begründung

Für das Verzerrungspotential des Endpunkts schwere VTE + VTE-bezogener Tod gelten dieselben Überlegungen wie für den primären Wirksamkeitsendpunkt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Es zeigte sich, dass bei einer Mehrheit der technisch suboptimal durchgeführten Phlebogramme dennoch interpretierbare proximale Segmente waren. Dementsprechend war der Anteil der Patienten mit fehlenden Daten in der ADVANCE-3 Studie mit 19% und in der ADVANCE-2 Studie mit 22% deutlich niedriger als bei dem primären Wirksamkeitsendpunkt.

Aus diesen Gründen wurde eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips bejaht.

Um darüber hinaus die Robustheit der Ergebnisse, insbesondere einen potentiellen Einfluss von fehlenden oder nicht auswertbaren Phlebogrammen auf das Gesamtergebnis zu untersuchen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dazu wurde untersucht, welche Auswirkungen auf den Vergleich der Behandlungsgruppen verschiedene angenommene Ereignisraten der Patienten ohne vorliegendes Phlebogramm in den Behandlungsgruppen haben. Es wurde ein weiter Bereich an angenommenen Szenarien untersucht.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Endpunkt: **Schwere VTE+VTE-bezogener Tod** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatzoperationen (ADVANCE-3)			Patienten mit elektiven Kniegelenkersatzoperationen (ADVANCE-2)		
	Apixaban	Enoxa- parin	ARR p-Wert	Apixaban	Enoxa- parin	ARR p-Wert
Schwere VTE/VTE-bezogener Tod						
Anzahl Ereignisse	10/2.199	25/2.195	-0,69%	13/1.195	26/1.199	-1,08%
Ereignisrate	0,45%	1,14%		1,09%	2,17%	
Relatives Risiko	0,40		p=0,011	0,50		p=0,037
95% Konfidenzintervall	(0,19- 0,83)**			(0,26-0,97)		

** Die ursprünglich in der ADVANCE-3-Studie verwendete Fieller-Methode zur Berechnung des Konfidenzintervalls des relativen Risikos (siehe Abschnitt 4.2.5.3) ergab für den Endpunkt Alle VTE / Gesamtmortalität ein 95%-Konfidenzintervall von (0,22-0,54) und für den Endpunkt Schwere VTE / VTE-bezogener Tod ein 95%-Konfidenzintervall von (0,15-0,80).

Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für fehlende Daten für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt:

In der ADVANCE-3 Studie betrug die beobachtete Differenz des sekundären Wirksamkeitsendpunkts 0,69% zugunsten von Apixaban. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zeigten robuste Ergebnisse hinsichtlich des Nachweises der Überlegenheit, sogar unter unwahrscheinlichen Szenarien:

- Überlegenheit in der randomisierten Patientenpopulation würde sogar nachgewiesen unter der Annahme, dass für die Patienten ohne vorliegendes Phlebogramm eine Behandlungsdifferenz bis zu 0,50% zugunsten von Enoxaparin besteht.

- In der ADVANCE-2 Studie betrug die beobachtete Differenz des sekundären Wirksamkeitsendpunkts 1,08% zugunsten von Apixaban. Aufgrund der geringen Ereignisrate für den sekundären Hauptwirksamkeitsendpunkt sind die Ergebnisse für eine Überlegenheit weniger robust bezüglich angenommener Ereignisraten bei diesem Patientenkollektiv.

Die vollständigen Ergebnisse sind im in Zulassungsdokument 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy dargestellt.

Fazit:

Aus den vorgelegten Studien ist ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten, kombinierten Endpunkt aus VTE-bezogener Tod und schwerer VTE gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachgewiesen.

Begründung:

In der ADVANCE-3-Studie bei elektiven Hüftgelenksersatz war die Inzidenz mit 0,45% unter Apixaban signifikant niedriger ($p=0,011$) als mit 1,14% unter Enoxaparin. Dies entspricht einem relativen Risiko (RR) von 0,40 und einem 95% Konfidenzintervall von [0,19-0,83].

In der ADVANCE-2-Studie bei elektiven Kniegelenksersatz war die Inzidenz mit 1,09% unter Apixaban signifikant niedriger ($p=0,037$) als mit 2,17% unter Enoxaparin. Dies entspricht einem relativen Risiko (RR) von 0,50 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,26-0,97. Beide Studien weisen somit konsistente Ergebnisse hinsichtlich einer beträchtlichen Reduktion des kombinierten Endpunktes auf.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittelnutzenverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ als beträchtlich zu bewerten. Die Ergebnissicherheit ist als Beleg zu klassifizieren, da zwei RCT mit hoher Ergebnissicherheit dieses Ergebnis zeigten.

4.3.1.3.1.4 Endpunkt: LungenembolieTabelle 4-32: Operationalisierung von Endpunkt: **Lungenembolie**

Studie	Operationalisierung (für beide Studien gleich)
ADVANCE-3 ADVANCE-2	<p>Als Lungenembolie wurde klassifiziert: Patienten mit Symptomatik einer Lungenembolie und objektiver Diagnostik durch Lungen-Ventilations/Perfusionsszintigraphie mit Perfusionsdefekt ≥ 1, oder Füllungsdefekt bei spiral Computer Tomographie oder Füllungsdefekt bei pulmonaler Angiographie.</p> <p>Alle kombinierten Endpunkte wurden durch die verantwortlichen Prüfarzte erhoben und an das unabhängige zentrale Beurteilungskomitee (ICAC, Independent Central Adjudication Committee) verblindet zur Verifikation versandt.</p> <p>Die Beobachtungseinheit ist jeweils der Patient, d.h. es werden jeweils die Anzahl der Patienten pro Behandlungsgruppe, die mindestens ein Ereignis aufwiesen, erfasst.</p>

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Lungenembolie** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunktherber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADVANCE-3	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
ADVANCE-2	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Endpunkt: **Lungenembolie** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatzoperationen (ADVANCE-3)			Patienten mit elektiven Kniegelenkersatzoperationen (ADVANCE-2)		
	Apixaban	Enoxa- parin	ARR p-Wert	Apixaban	Enoxa- parin	ARR p-Wert
Lungenembolie*						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	3/2.708 0,11%	5/2.699 0,19%	-0,08%	4/1.528 0,26%	0/1.529 0,00%	+0,26%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,60 (0,14- 2,50)		p=0,507	n.b. n.b.		p=0,062

n.b.) nicht bestimmbar

* Da aufgrund der kleinen Ereigniszahlen die Voraussetzungen zur Durchführung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson nicht erfüllt waren, wurde Fisher's Exakter Test durchgeführt.

Fazit:

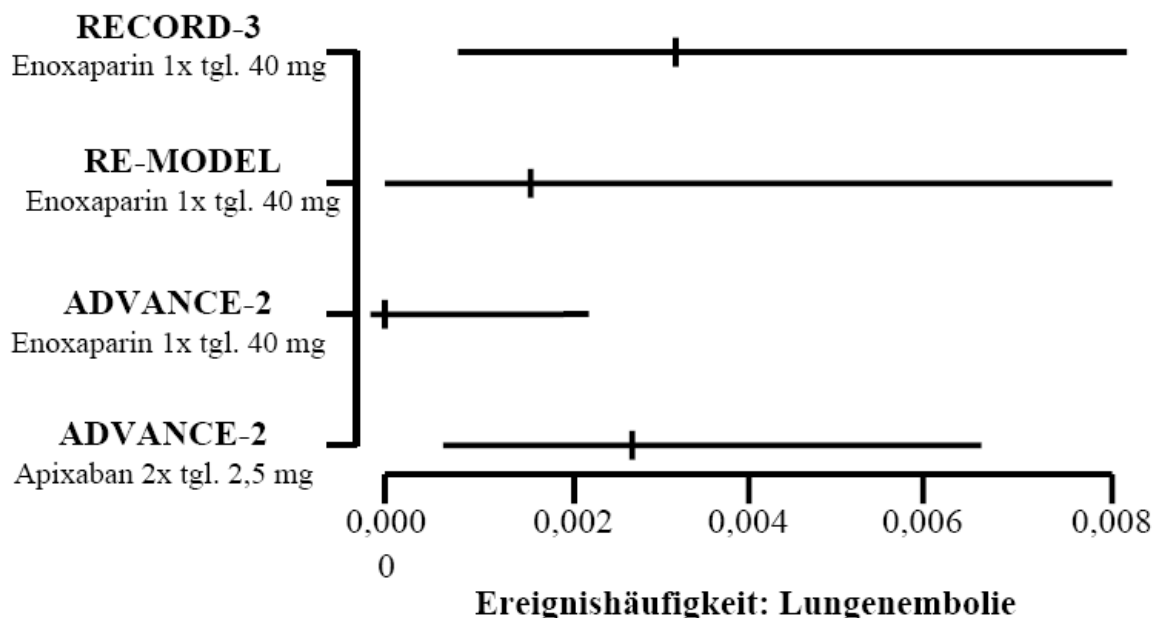
Aus den vorgelegten Studien ist kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden durch Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt Lungenembolie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

In der ADVANCE-3-Studie bei elektiven Hüftgelenksersatz war die Inzidenz mit 0,11% unter Apixaban vergleichbar ($p=0,507$) mit 0,19% unter Enoxaparin (RR 0,60; 95% KI [0,14-2,50]). In der ADVANCE-2-Studie bei elektiven Kniegelenksersatz war die Inzidenz mit 0,26% unter Apixaban vergleichbar ($p=0,062$) mit 0,00% unter Enoxaparin (RR, 95% KI n.b.). Die Anzahl der absoluten Ereignisse mit einer Spannweite von null bis fünf Ereignissen (jeweils in der Enoxaparin-Gruppe) pro Behandlungsgruppe ist zu gering, um Unterschiede in der Lungenembolierate festzustellen.

Eine zusätzliche Analyse hat ergeben, dass die Inzidenz der Lungenembolie für Enoxaparin 40 mg in aktuellen Studien mit anderen Antikoagulantien bei elektivem Kniegelenksersatz höher lag (47); (48). Lediglich in der ADVANCE-2-Studie trat keine einzige Lungenembolie unter Enoxaparin 40 mg auf (Inzidenzrate: 0%) (43). Diese untypisch niedrige Inzidenz der Lungenembolie unter Enoxaparin in der ADVANCE-2-Studie dürfte dabei die Hauptursache für die festgestellte Imbalance sein.

Abbildung 8: Übersicht aktueller Studien zum Lungenembolierisiko mit Enoxaparin bei Kniegelenksersatz.



Es zeigt sich, dass die Lungenembolierate von Enoxaparin 40 mg in den beiden Vergleichsstudien mit Dabigatran (47) und Rivaroxaban (48) vergleichbar ist mit Apixaban in der ADVANCE-2 Studie. Dies sind weitere Hinweise darauf, dass es unter Apixaban nicht zu einer gehäuften Lungenembolierate gekommen ist, sondern dass der Unterschied zwischen den Gruppen darauf zurückzuführen ist, dass unter Enoxaparin 40 mg in der ADVANCE-2-Studie im Gegensatz zu den anderen Studien bei elektiven Kniegelenkersatz zufälliger Weise in keinem einzigen Fall eine Lungenembolie aufgetreten war.

4.3.1.3.1.5 Endpunkt: Schwere TVT

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Endpunkt: Schwere TVT

Studie	Operationalisierung (für beide Studien gleich)
ADVANCE-3 ADVANCE-2	Unter schwere TVT wurden alle proximalen TVT zusammengefasst, die durch eine beidseitige Phlebographie nachgewiesen worden sind oder symptomatisch waren und bis zum Ende der Behandlungsdauer auftraten. Symptomatische distale TVT wurden ausgeschlossen. Die Bewertung aller schweren TVT wurde durch die verantwortlichen Prüfarzte erhoben und an das unabhängige zentrale Beurteilungskomitee (ICAC, Independent Central Adjudication Committee) verblindet zur Verifikation versandt. Die Beobachtungseinheit ist jeweils der Patient, d.h. es werden jeweils die Anzahl der Patienten pro Behandlungsgruppe, die mindestens ein Ereignis aufwiesen, erfasst.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **schwere TVT** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADVANCE-3	Niedrig	Ja	Ja*	Nein	Nein	Niedrig
ADVANCE-2	Niedrig	Ja	Ja*	Nein	Nein	Niedrig

*) siehe Begründung in [4.3.1.3.1.3](#)

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Endpunkt: **Schwere TVT** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatzoperationen (ADVANCE-3)			Patienten mit elektiven Kniegelenkersatzoperationen (ADVANCE-2)		
	Apixaban	Enoxa- parin	ARR p-Wert	Apixaban	Enoxa- parin	ARR p-Wert
Schwere TVT						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	7/2.196 0,32%	20/2.190 0,91%	-0,59%	9/1.192 0,76%	26/1.199 2,17%	-1,41%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,35 (0,15- 0,82)		p=0,012	0,35 (0,16-0,74)		p=0,004

Fazit:

Aus den vorgelegten Studien ist ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt schwere TVT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

In der ADVANCE-3-Studie bei elektiven Hüftgelenkersatz war die Inzidenz mit 0,32% unter Apixaban signifikant niedriger ($p=0,012$) als mit 0,91% unter Enoxaparin. Dies entspricht einem relativen Risiko (RR) von 0,35 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,15-0,82. In der ADVANCE-2-Studie bei elektiven Kniegelenkersatz war die Inzidenz mit 0,76% unter Apixaban signifikant niedriger ($p=0,004$) als mit 2,17% unter Enoxaparin. Dies entspricht einem relativen Risiko (RR) von 0,35 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,16-0,74. Beide Studien weisen somit konsistente Ergebnisse hinsichtlich einer Reduktion des Endpunktes auf.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittelnutzenverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ als beträchtlich zu bewerten. Die Ergebnissicherheit ist als Beleg zu klassifizieren, da zwei RCT mit hoher Ergebnissicherheit dieses Ergebnis zeigten.

4.3.1.3.1.6 Endpunkt: Alle TVTTabelle 4-38: Operationalisierung von Endpunkt: **Alle TVT**

Studie	Operationalisierung (für beide Studien gleich)
ADVANCE-3 ADVANCE-2	Unter alle TVT wurden alle proximalen und distalen TVT zusammengefasst, die durch eine beidseitige Phlebographie nachgewiesen worden sind oder symptomatisch waren und bis zum Ende der Behandlungsdauer auftraten. Die Bewertung aller TVT wurde durch die verantwortlichen Prüfarzte erhoben und an das unabhängige zentrale Beurteilungskomitee (ICAC, Independent Central Adjudication Committee) verblindet zur Verifikation versandt. Alle kombinierten Endpunkte wurden durch die verantwortlichen Prüfarzte erhoben und an das unabhängige zentrale Beurteilungskomitee (ICAC, Independent Central Adjudication Committee) verblindet zur Verifikation versandt. Die Beobachtungseinheit ist jeweils der Patient, d.h. es werden jeweils die Anzahl der Patienten pro Behandlungsgruppe, die mindestens ein Ereignis aufwiesen, erfasst.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **alle TVT** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADVANCE-3	Niedrig	Ja	Ja*	Nein	Nein	Niedrig
ADVANCE-2	Niedrig	Ja	Ja*	Nein	Nein	niedrig

*) siehe Begründung in [4.3.1.3.1.3](#)Tabelle 4-40: Ergebnisse für Endpunkt: **Alle TVT** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatzoperationen (ADVANCE-3)			Patienten mit elektiven Kniegelenkersatzoperationen (ADVANCE-2)		
	Apixaban	Enoxaparin	ARR p-Wert	Apixaban	Enoxaparin	ARR p-Wert
Alle TVT						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	22/1.944 1,13%	68/1.911 3,56%	-2,43%	142/971 14,62%	243/997 24,37%	-9,75%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,32 (0,20- 0,51)		p<0,001	0,60 (0,50-0,72)		p<0,001

Fazit:

Aus den vorgelegten Studien ist ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt alle TVT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachgewiesen.

Begründung:

In der ADVANCE-3-Studie bei elektiven Hüftgelenksersatz war die Inzidenz mit 1,13% unter Apixaban signifikant niedriger ($p < 0,001$) als mit 3,56% unter Enoxaparin. Dies entspricht einem relativen Risiko (RR) von 0,32 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,20-0,52. In der ADVANCE-2-Studie bei elektiven Kniegelenksersatz war die Inzidenz mit 14,62% unter Apixaban signifikant niedriger ($p < 0,001$) als mit 24,37% unter Enoxaparin. Dies entspricht einem relativen Risiko (RR) von 0,60 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,50-0,72. Beide Studien weisen somit konsistente Ergebnisse hinsichtlich einer Reduktion des Endpunktes auf.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittelnutzenverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ als beträchtlich zu bewerten. Die Ergebnissicherheit ist als Beleg zu klassifizieren, da zwei RCT mit hoher Ergebnissicherheit dieses Ergebnis zeigten.

4.3.1.3.1.7 Endpunkt: Größere BlutungenTabelle 4-41: Operationalisierung von Endpunkt: **Größere Blutungen**

Studie	Operationalisierung (für beide Studien gleich)
ADVANCE-3 ADVANCE-2	<p>Als größere Blutung war gemäß der Definition der ISTH Leitlinien definiert: Größere, offene, klinische Blutungen, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ein Abfall des Hämoglobin-Wertes von ≥ 2 g/dl innerhalb von 24 Stunden - Eine Transfusion von ≥ 2 Einheiten roten Blutzellen-Konzentrat - Blutung, die mindestens an einem der folgenden kritischen Stellen auftrat: intracranial, intraspinal, intraocular (eine konjunktivale Blutung wurde nicht gewertet), perikardial, Blutung am operierten Gelenk, die eine Re-operation oder Intervention erforderte, intramuskulär mit Kompartment Syndrome oder retroperitoneal oder - tödliche Blutung <p>Alle Größeren Blutungen wurden durch die verantwortlichen Prüfarzte erhoben und an das unabhängige zentrale Beurteilungskomitee (ICAC, Independent Central Adjudication Committee) verblindet zur Verifikation versandt. Die Beobachtungseinheit ist jeweils der Patient, d.h. es werden jeweils die Anzahl der Patienten pro Behandlungsgruppe, die mindestens ein Ereignis aufwiesen, erfasst.</p>

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **größere Blutungen** in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADVANCE-3	Niedrig	ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
ADVANCE-2	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Endpunkt: **Größere Blutungen** aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatzoperationen (ADVANCE-3)			Patienten mit elektiven Kniegelenkersatzoperationen (ADVANCE-2)		
	Apixaban	Enoxa- parin	ARR p-Wert	Apixaban	Enoxa- parin	ARR p-Wert
Größere Blutungen						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	22/2.673 0,82%	18/2.659 0,68%	+0,14%	9/1.501 0,60%	14/1.508 0,93%	-0,33%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	1,22 (0,65- 2,26)		p=0,536	0,65 (0,28-1,49)		p=0,300 ***

*** Die ursprünglich in der ADVANCE-2-Studie verwendete stratifizierte Analyse (siehe Abschnitt 4.2.5.3) ergab für den Endpunkt Größere Blutungen einen p-Wert von 0,301.

Fazit:

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keinen Zusatznutzen oder größeren Schaden im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt größere Blutungen

Begründung:

In der ADVANCE-3-Studie bei elektivem Hüftgelenkersatz war die Inzidenz von größeren Blutungen mit 0,82% unter Apixaban nicht signifikant häufiger als unter Enoxaparin mit 0,68% (RR 1,22 95%, KI [0,65-2,26]).

Es traten 13 (0,49%) von den insgesamt 22 (0,82%) größeren Blutungen in der Apixaban-Gruppe perioperativ vor der ersten Apixaban-Gabe auf während 9 schwere Blutungen (0,34%) während der VTE-Prophylaxe auftraten. Dies belegt, dass die Mehrzahl der größeren

Blutungen nicht im kausalen Zusammenhang mit Apixaban steht. Die Blutungshäufigkeiten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt und unterschieden sich in den beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant. Die nachfolgende Tabelle ist der aktuellen Fachinformation entnommen und zeigt die Ergebnisse der Blutungsereignisse in der ADVANCE-3-Studie (4).

Tabelle 4-44: Verträglichkeitsendpunkte bei Hüftgelenksersatz (ADVANCE-3)

Studientherapie	Apixaban	Enoxaparin
Dosis	2,5 mg oral	40 mg s.c.
Dauer der Prophylaxe	2x tgl.	1x tgl.
	35 ± 3 Tage	35 ± 3 Tage
Alle behandelten Patienten	n = 2.673	n = 2.659
Prophylaxedauer¹		
Größere Blutungen	22 (0,8%)	18 (0,7%)
Fatale Blutungen	0	0
Größere Blutungen + CRNM	129 (4,8%)	134 (5,0%)
Alle Blutungen	313 (11,7%)	334 (12,6%)
Postoperative Prophylaxedauer²		
Größere Blutungen	9 (0,3%)	11 (0,4%)
Fatale Blutungen	0	0
Größere Blutungen + CRNM	96 (3,6%)	115 (4,3%)
Alle Blutungen	261 (9,8%)	293 (11,0%)

* Alle Blutungskriterien beinhalten Blutungen am Operationsort.

¹ Schließt alle Ereignisse ein, die nach der ersten Gabe von Enoxaparin (präoperativ) auftraten

² Schließt alle Ereignisse ein, die nach der ersten Gabe von Apixaban (postoperativ) auftraten
CRNM: klinisch relevante, nicht-größere Blutung („Clinically Relevant Non-Major Bleeding“)

Die [Tabelle 4-44](#) und [Tabelle 4-45](#) sind der aktuellen Fachinformation von Eliquis entnommen (4).

In der ADVANCE-2-Studie bei elektiven Kniegelenksersatzoperationen war die Inzidenz größerer Blutungen mit 0,60% unter Apixaban nicht signifikant verschieden von Enoxaparin mit 0,93% (RR 0,65; 95% KI [0,28-1,49]). Die Anzahl aller Blutungen war unter Apixaban numerisch geringer als unter Enoxaparin sowohl während der gesamten VTE-Prophylaxe wie auch während der postoperativen Prophylaxedauer.

Größere Blutungen traten während der VTE-Prophylaxe bei 9 von 1.501 Patienten in der Apixaban-Gruppe (0,60%) und bei 14 Patienten in der Enoxaparin-Gruppe (0,93%) auf. Die nachfolgende Tabelle ist der aktuellen Fachinformation entnommen und zeigt die Ergebnisse der Blutungsereignisse in der ADVANCE-2-Studie (4).

Tabelle 4-45: Verträglichkeitsendpunkt bei Kniegelenksersatz (ADVANCE-2)

	Patienten mit elektiven Kniegelenksersatzoperationen (ADVANCE-2)	
	Apixaban 2,5 mg oral 2x tgl. 12 ± 2 Tage	Enoxaparin 40 mg s.c. 1x tgl. 12 ± 2 Tage
Alle behandelten Patienten	n = 1.501	n = 1.508
Prophylaxedauer ¹		
Größere Blutungen	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Fatale Blutungen	0	0
Größere Blutungen + CRNM	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Alle Blutungen	104 (6,9%)	126 (8,4%)
Postoperative Prophylaxedauer ²		
Größere Blutungen	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Fatale Blutungen	0	0
Größere Blutungen + CRNM	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Alle Blutungen	89 (5,9%)	103 (6,8%)

* Alle Blutungskriterien beinhalten Blutungen am Operationsort.

¹ Schließt alle Ereignisse ein, die nach der ersten Gabe von Enoxaparin (präoperativ) auftraten

² Schließt alle Ereignisse ein, die nach der ersten Gabe von Apixaban (postoperativ) auftraten
CRNM: klinisch relevante, nicht-größere Blutung („Clinically Relevant Non-Major Bleeding“)

4.3.1.3.1.8 Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)

Studie	Operationalisierung (für beide Studien gleich)
ADVANCE-3 ADVANCE-2	<p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SAE) (von <i>engl. serious adverse event</i>, SAE) ist ein schwerwiegender Vorfall, der im Rahmen einer klinischen Studie mit Arzneimitteln bei einem Patienten auftritt. Dabei spielt es keine Rolle, ob das SAE in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Studie steht oder nicht; entscheidend ist allein der zeitliche Zusammenhang. Laut GCP-Verordnung gelten alle unerwünschten Ereignisse als schwerwiegend, die:</p> <ul style="list-style-type: none"> • den Tod eines Probanden zur Folge haben • unmittelbar lebensbedrohend sind • einen unvorhergesehenen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machen • eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen • eine bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität zur Folge haben <p>Die Beobachtungseinheit ist jeweils der Patient, d.h. es werden jeweils die Anzahl der Patienten pro Behandlungsgruppe, die mindestens ein Ereignis aufwiesen, erfasst.</p>

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)** in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADVANCE-3	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
ADVANCE-2	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Endpunkt: **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)** aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatzoperationen (ADVANCE-3)			Patienten mit elektiven Kniegelenkersatzoperationen (ADVANCE-2)		
	Apixaban	Enoxa- parin	ARR p-Wert	Apixaban	Enoxa- parin	ARR p-Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	184/2.673 6,88%	172/2.659 6,47%	+0,41%	72/1.501 4,80%	88/1.508 5,84%	-1,04%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	1,06 (0,87- 1,30)		p=0,544	0,82 (0,61-1,11)		p=0,204

Fazit:

Aus den vorgelegten Studien ist kein Zusatznutzen oder größerer Schaden durch Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin bezüglich des Auftretens schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAE) abzuleiten.

Begründung:

In der ADVANCE-3-Studie bei elektiven Hüftgelenkersatz war die Inzidenz mit 6,88% unter Apixaban nicht signifikant höher als unter Enoxaparin mit 6,47% (RR 1,06; 95% KI [0,87-1,30]). In der ADVANCE-2-Studie bei elektiven Kniegelenkersatz betrug die Inzidenz mit 4,80% unter Apixaban im Vergleich zu 5,84% unter Enoxaparin (RR 0,82; 95% KI [0,61-1,11]).

4.3.1.3.1.9 Endpunkt: Abbruch der Medikation wegen unerwünschte Ereignissen (AE)Tabelle 4-49: Operationalisierung von Endpunkt: **Abbruch der Medikation wegen unerwünschte Ereignissen (AE)**

Studie	Operationalisierung (für beide Studien gleich)
ADVANCE-3	Alle AE oder SAE, die zum Abbruch der Medikation (Apixaban, Enoxaparin oder Plazebo) während der Behandlungsdauer geführt haben. Die Beobachtungseinheit ist jeweils der Patient, d.h. es werden jeweils die Anzahl der Patienten pro Behandlungsgruppe, die mindestens ein Ereignis aufwies, erfasst.
ADVANCE-2	

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Abbruch der Medikation wegen unerwünschte Ereignissen (AE)** in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADVANCE-3	Niedrig	Ja	ja	Nein	Nein	Niedrig
ADVANCE-2	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Endpunkt: **Abbruch der Medikation wegen unerwünschten Ereignissen (AE)** aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatzoperationen (ADVANCE-3)			Patienten mit elektiven Kniegelenkersatzoperationen (ADVANCE-2)		
	Apixaban	Enoxaparin	ARR p-Wert	Apixaban	Enoxaparin	ARR p-Wert
Abbruch der Medikation wegen unerwünschter Ereignisse (AE)						
Anzahl Ereignisse	91/2.673	111/2.659	-0,77%	40/1.501	44/1.508	-0,26%
Ereignisrate	3,40%	4,17%		2,66%	2,92%	
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,82 (0,62- 1,07)		p=0,141	0,91 (0,60-1,39)		p=0,674

Fazit:

Aus den vorgelegten Studien ist kein Zusatznutzen oder größerer Schaden durch Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse abzuleiten.

Begründung:

In der ADVANCE-3-Studie bei elektiven Hüftgelenkersatzoperationen war die Inzidenz mit 3,40% unter Apixaban vergleichbar ($p=0,141$) mit 4,17% unter Enoxaparin (RR 0,82; 95% KI [0,62- 1,07]). In der ADVANCE-2-Studie bei elektiven Kniegelenkersatzoperationen war die Inzidenz mit 2,66% unter Apixaban vergleichbar ($p=0,674$) mit 2,92% unter Enoxaparin (RR 0,91; 95% KI [0,60- 1,39]).

4.3.1.3.1.10 Endpunkt: Alle unerwünschte Ereignisse (AE)Tabelle 4-52: Operationalisierung von Endpunkt: **Alle unerwünschte Ereignisse (AE)**

Studie	Operationalisierung (für beide Studien gleich)
ADVANCE-3 ADVANCE-2	Ein AE ist jedes ungünstige und unerwartete Ereignis (einschließlich z.B. abnormaler Laborwerte), jedes Symptom oder jede Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch eines Arzneimittels auftritt, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel angenommen wird oder nicht. Die Beobachtungseinheit ist jeweils der Patient, d.h. es werden jeweils die Anzahl der Patienten pro Behandlungsgruppe, die mindestens ein Ereignis aufwies, erfasst.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Alle unerwünschte Ereignisse (AE)** in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADVANCE-3	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
ADVANCE-2	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Endpunkt: **Alle unerwünschte Ereignisse (AE)** aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatzoperationen (ADVANCE-3)			Patienten mit elektiven Kniegelenkersatzoperationen (ADVANCE-2)		
	Apixaban	Enoxa- parin	ARR p-Wert	Apixaban	Enoxa- parin	ARR p-Wert
Alle unerwünschten Ereignisse (AE)						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	1.752/2.673 65,54%	1.811/2.659 68,11%	-2,57%	786/1.501 52,37%	836/1.508 55,44%	-3,07%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,96 (0,93- 1,00)		p=0,047	0,94 (0,88-1,01)		p=0,091

Fazit:

Aus den vorgelegten Studien ergibt sich ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt alle unerwünschten Ereignisse.

Begründung:

In der ADVANCE-3-Studie bei elektiven Hüftgelenkersatz war die Inzidenz mit 65,54% unter Apixaban niedriger ($p=0,047$) als mit 68,11% unter Enoxaparin. Es war damit in der Apixaban-Gruppe eine 2,57%ige absolute Risikoreduktion gegenüber Enoxaparin zu verzeichnen (RR 0,96; 95% KI 0,93-1,00).

In der ADVANCE-2-Studie bei elektivem Kniegelenkersatz war die Inzidenz mit 52,37% unter Apixaban numerisch, aber nicht signifikant niedriger als mit 55,44% unter Enoxaparin. Hier war eine absolute Risikoreduktion von 3,07% in der Apixaban-Gruppe gegenüber der Enoxaparin-Gruppe beobachtet worden ein Unterschied, der mit einem relativen Risiko von 0,94 und einem Konfidenzintervall von 0,88-1,01 statistisch nicht signifikant war.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittelnutzenverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer „relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen“ als gering zu bewerten. Die Ergebnissicherheit ist als Hinweis zu klassifizieren, da eine RCT (ADVANCE-3) mit hoher Ergebnissicherheit dieses Ergebnis zeigt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

In den zu bewertenden Studien ADVANCE-3 (Hüftgelenkersatz) und ADVANCE-2 (Kniegelenkersatz) wurden prädefinierte Subgruppenanalysen durchgeführt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für alle prädefinierten Subgruppen für den primären Wirksamkeitsendpunkt dargestellt.

Darüber hinaus sind posteriori – entsprechend den Vorgaben zur Dossiererstellung – für alle zehn als patientenrelevant identifizierten Endpunkte Subgruppenanalysen hinsichtlich Alter und Geschlecht durchgeführt worden, deren Ergebnisse in den nachfolgenden Tabellen dargestellt sind.

Eine Aggregation der beiden Studien ist wegen der Unterschiedlichkeit der Behandlungsdauer und des Patientenkollektivs für die Subgruppen genauso wenig sinnvoll wie für die Gesamtstudien. Es wird deshalb keine Aggregation (Metaanalyse) der beiden Studien vorgenommen.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen – RCT-Endpunkt: Alle VTE+Gesamtmortalität-ADVANCE-3

Tabelle 4-55: Primärer Wirksamkeitsendpunkt (alle VTE-Ereignisse+Gesamtmortalität) in prädefinierte Subgruppen der eingeschlossenen VTE-Phase III-Studien zum Hüftgelenksersatz (ADVANCE-3)

Parameter	Kategorien	Apixaban	Enoxaparin	Interaktions-Wert
Alter	< 65 Jahre	16/1.185 [1,35%]	32/1.175 [2,72%]	P=0,2392
	≥ 65 bis < 75 Jahre	8/546 [1,47%]	25/533 [4,69%]	
	≥ 75 Jahre	3/218 [1,38%]	17/209 [8,13%]	
Geschlecht	Männlich	13/925 [1,41%]	30/912 [3,29%]	P=0,4765
	Weiblich	14/1.024 [1,37%]	44/1.005 [4,38%]	
Frauen & Alter	Frauen ≤ 50 Jahre	1/42 [0,70%]	3/164 [1,83%]	P=0,8255
	Frauen > 50 Jahre	13/882 [1,47%]	41/841 [4,88%]	
Ethnische Zugehörigkeit	Weiß	25/1.789 [1,40%]	67/1.769 [3,79%]	Nicht durchgeführt, da zu wenige Patienten in bestimmten Subgruppen waren
	Schwarz/Afrikan./Amerikanisch	1/43 [2,33%]	2/39 [5,13%]	
	Asiatisch	1/115 [0,87%]	5/108 [4,63%]	
	Asiatisch	0/2 [0,00%]	0/1 [0,00%]	
	Sonstige			
Geographische Region	Nord Amerika	8/609 [1,31%]	12/580 [2,07%]	P=0,4383
	Latein Amerika	0/71 [0,00%]	1/73 [1,37%]	
	Europa	18/1.084 [1,66%]	53/1.086 [4,88%]	
	Asien/Pazifik	1/185 [0,54%]	8/178 [4,49%]	
	Afrika	0/0 [0,00%]	0/0 [0,00%]	
Gewicht	≤ 60 kg	1/232 [0,43%]	5/228 [2,19%]	P=0,5765
	> 60 kg	26/1.711 [1,52%]	69/1.688 [4,09%]	
Nierenfunktions-einschränkung	Schwer oder moderat:			P=0,9279
	≤ 50 mL/min.	1/75 [1,33%]	7/77 [5,19%]	
	Mild: > 50 bis 80 mL/min.	8/567 [1,41%]	20/559 [3,58%]	
	Normal: > 80 mL/min.	18/1.294 [1,39%]	50/1.277 [3,92%]	
Anzahl der Risikofaktoren	0	22/1.322 [1,65%]	52/1.322 [3,93%]	Nicht bestimmbar
	1	5/538 [0,93%]	21/529 [3,97%]	
	≥ 2	0/79 [0,00%]	1/66 [1,52%]	

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen – RCT-Endpunkt: Alle VTE+Gesamtmortalität-ADVANCE-2

Tabelle 4-56: Primärer Wirksamkeitsendpunkt (alle VTE-Ereignisse+Gesamtmortalität) in prädefinierte Subgruppen der Kniegelenksersatzstudie (ADVANCE-2)

Parameter	Kategorien	Apixaban	Enoxaparin	Interaktions-Wert
Alter	< 65 Jahre	71/432 [16,44%]	93/410 [22,68%]	P=0,3081
	≥ 65 bis < 75 Jahre	54/366 [14,75%]	101/387 [26,10%]	
	≥ 75 Jahre	22/178 [12,36%]	49/200 [24,50%]	
Geschlecht	Männlich	20/289 [6,92%]	43/267 [16,10%]	P=0,1605
	Weiblich	127/687 [18,49%]	200/730 [27,40%]	
Frauen & Alter	Frauen ≤ 50 Jahre	6/36 [16,67%]	6/44 [13,64%]	P=0,2217
	Frauen > 50 Jahre	121/651 [18,59%]	194/686 [28,28%]	
Ethnische Zugehörigkeit	Weiß	130/794 [16,37%]	208/800 [26,00%]	Nicht durchgeführt, da zu wenige Patienten in bestimmten Subgruppen waren
	Schwarz/Afrikan./Amerikanisch	1/6 [16,67%]	1/7 [14,29%]	
	Asiatisch	14/144 [9,72%]	26/156 [16,67%]	
	Asiatisch	2/32 [6,25%]	8/34 [23,53%]	
	Sonstige			
Geographische Region	Latein Amerika	8/64 [12,50%]	17/68 [25,00%]	P=0,6350
	Europa	125/737 [16,96%]	195/745 [26,17%]	
	Asien/Pazifik	13/140 [9,29%]	26/152 [17,11%]	
	Afrika	1/35 [2,86%]	5/32 [15,63%]	
Gewicht	≤ 60 kg	7/96 [7,29%]	13/100 [13,00%]	P=0,9092
	> 60 kg	140/877 [15,96%]	227/894 [25,39%]	
Nierenfunktions-einschränkung	Schwer oder moderat: ≤ 50 mL/min.	9/57 [15,79%]	14/59 [23,73%]	P=0,6649
	Mild: > 50 bis 80 mL/min.	40/321 [12,46%]	80/354 [22,60%]	
	Normal: > 80 mL/min.	98/579 [16,93%]	143/574 [24,91%]	
Anzahl der Risikofaktoren	0	126/718 [17,55%]	196/739 [26,52%]	P=0,1035
	1	17/233 [7,30%]	44/231 [19,05%]	
	≥ 2	4/25 [16,00%]	3/27 [11,11%]	

In keiner der präspezifizierten Subgruppen zeigte sich ein statistisch signifikanter Interaktionstest. Basierend auf den Ergebnissen der Subgruppen-Analysen zeigte sich, dass keine Modifikation der Apixaban-Dosierung für die untersuchten Subgruppen notwendig ist.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen: Geschlecht – Endpunkt: Gesamtmortalität-ADVANCE-3

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Gesamtmortalität (ADVANCE-3)

Endpunkt:	Gesamtmortalität		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-3	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u>			
Männlich	1/1.278 [0,08%]	0/1.248 [0,00%]	n.b. [n.b.]
Weiblich	2/1.430 [0,14%]	1/1.451 [0,07%]	2,03 [n.b.] p-Wert n.b.

Fazit:

Es zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Therapievergleichs bezüglich der Gesamtmortalität. Die Anzahl der Ereignisse sind zu gering, um einen Interaktionstest durchzuführen.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen – Geschlecht - Endpunkt: Gesamtmortalität-ADVANCE-2

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Gesamtmortalität (ADVANCE-2)

Endpunkt:	Gesamtmortalität		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-2	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u>			
Männlich	1/439 [0,23%]	0/402 [0,00%]	n.b. [n.b.]
Weiblich	1/1.089 [0,09%]	0/1.127 [0,00%]	n.b [n.b.] p-Wert n.b.

Fazit:

Es zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Therapievergleichs bezüglich der Gesamtmortalität. Die Anzahl der Ereignisse sind zu gering, um einen Interaktionstest durchzuführen.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen – Geschlecht - Endpunkt: Schwere VTE + VTE-bezogener Tod-ADVANCE-3

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Schwere VTE+ VTE-bezogener Tod (ADVANCE-3)

Endpunkt:	Schwere VTE+VTE-bezogener Tod		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-3	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u> Männlich Weiblich	6/1.057 [0,57%] 4/1.142 [0,35%]	13/1.055 [1,23%] 12/1.140 [1,05%]	0,46 [0,18-1,21] 0,33 [0,11-1,03] p-Wert = 0,670

Fazit:

Es zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Therapievergleichs bezüglich Schwerer VTE + VTE-bezogener Tod.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen – Geschlecht - Endpunkt: Schwere VTE + VTE-bezogener Tod-ADVANCE-2

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Schwere VTE+ VTE-bezogener Tod (ADVANCE-2)

Endpunkt:	Schwere VTE+VTE-bezogener Tod		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-2	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u> Männlich Weiblich	1/363 [0,28%] 12/832 [1,44%]	9/323 [2,79%] 17/876 [1,94%]	0,10 [0,01-0,78] 0,74 [0,36-1,55] p-Wert = 0,070

Fazit:

Es zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Therapievergleichs bezüglich Schwerer VTE + VTE-bezogener Tod.

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen – Geschlecht - Endpunkt: Lungenembolie - ADVANCE-3

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Lungenembolie (ADVANCE-3)

Endpunkt:	Lungenembolie		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-3	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u> Männlich Weiblich	2/1.278 [0,16%] 1/1.430 [0,07%]	1/1.248 [0,08%] 4/1.451 [0,28%]	1,95. [n.b.] 0,25 [0.00-12.35] p-Wert = 0,2180

Fazit:

Es zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Therapievergleichs bezüglich der Lungenembolien. Die Anzahl der Ereignisse sind zu gering, um einen Interaktionstest durchzuführen.

4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen – Geschlecht -Endpunkt: Lungenembolie-ADVANCE-2

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Lungenembolie (ADVANCE-2)

Endpunkt:	Lungenembolie		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-2	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u> Männlich Weiblich	0/439 [0,00%] 4/1.089 [0,37%]	0/402 [0,00%] 0/1.127 [0,00%]	n.b. [n.b.] n.b [n.b.] p-Wert = n.b

Fazit:

Es zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Therapievergleichs bezüglich der Lungenembolien. Die Anzahl der Ereignisse sind zu gering, um einen Interaktionstest durchzuführen.

4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalysen – Geschlecht -Endpunkt: Alle TVT-ADVANCE-3

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Alle TVT (ADVANCE-3)

Endpunkt:	Alle TVT		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-3	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u> Männlich Weiblich	11/923 [1,19%] 11/1.021 [1,08%]	29/911 [3,18%] 39/1.000 [3,90%]	0,37 [0,15-0,71] 0,28 [0,11-0,50] p-Wert = 0,5289

Fazit:

Es zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Therapievergleichs bezüglich aller TVT.

4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalysen – Geschlecht -Endpunkt: Alle TVT-ADVANCE-2

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Alle TVT (ADVANCE-2)

Endpunkt:	Alle TVT		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-2	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u> Männlich Weiblich	19/288 [6,60%] 123/683 [18,01%]	43/267 [16,10%] 200/730 [27,40%]	0,41 [0,24-0,68] 0,66 [0,54-0,80] p-Wert = 0,1487

Fazit:

Es zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Therapievergleichs bezüglich aller TVT.

4.3.1.3.2.11 Subgruppenanalysen – Geschlecht -Endpunkt: Schwere TVT-ADVANCE-3

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Schwere TVT (ADVANCE-3)

Endpunkt:	Schwere TVT		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-3	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u>			
Männlich	4/1.055 [0,38%]	12/1.054 [1,14%]	0,33 [0,01-0,97]
Weiblich	3/1.141 [0,26%]	8/1.136 [0,70%]	0,37 [0,00-1,48]
			p-Wert = 0,8951

Fazit:

Es zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Auftretens des patientenrelevanten Endpunktes schwere TVT. Beide Geschlechter profitieren in vergleichbarem Ausmaß von der VTE-Prophylaxe mit Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

4.3.1.3.2.12 Subgruppenanalysen – Geschlecht -Endpunkt: Schwere TVT-ADVANCE-2

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Schwere TVT (ADVANCE-2)

Endpunkt:	Schwere TVT		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-2	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u>			
Männlich	1/363 [0,28%]	9/323 [2,79%]	0,10 [0,01-0,77]
Weiblich	8/829 [0,97%]	17/876 [1,94%]	0,49 [0,21-1,13]
			p-Wert = 0,1532

Fazit:

Es zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Auftretens des patientenrelevanten Endpunktes schwere TVT. Beide Geschlechter profitieren von der VTE-Prophylaxe mit Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin.

4.3.1.3.2.13 Subgruppenanalysen – Geschlecht -Endpunkt: Größere Blutungen- ADVANCE-3

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Größere Blutungen (ADVANCE-3)

Endpunkt:	Größere Blutungen		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-3	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u>			
Männlich	11/1.258 [0,87%]	9/1.236 [0,73%]	1,20 [0,50-2,89]
Weiblich	11/1.415 [0,78%]	9/1.423 [0,63%]	1,23 [0,51-2,96] p-Wert = 0,971

Fazit:

Es zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von größeren Blutungen.

4.3.1.3.2.14 Subgruppenanalysen – Geschlecht -Endpunkt: Größere Blutungen- ADVANCE-2

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Größere Blutungen (ADVANCE-2)

Endpunkt:	Größere Blutungen		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-2	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u>			
Männlich	4/427 [0,94%]	6/400 [1,50%]	0,62 [0,18-2,20]
Weiblich	5/1.074 [0,47%]	8/1.108 [0,72%]	0,64 [0,21-1,96] p-Wert = 0,968

Fazit:

Es zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von größeren Blutungen.

4.3.1.3.2.15 Subgruppenanalysen – Geschlecht -Endpunkt: SAE-ADVANCE-3

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt SAE (ADVANCE-3)

Endpunkt:	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-3	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u>			
Männlich	102/1.258 [8,11%]	79/1.236 [6,39%]	1,27 [0,96-1,70]
Weiblich	82/1.415 [5,80%]	93/1.423 [6,54%]	0,89 [0,66-1,18] p-Wert = 0,0811

Fazit:

Es zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

4.3.1.3.2.16 Subgruppenanalysen – Geschlecht -Endpunkt: SAE-ADVANCE-2

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt SAE (ADVANCE-2)

Endpunkt:	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-2	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u>			
Männlich	25/427 [5,85%]	30/400 [7,50%]	0,78 [0,47-1,30]
Weiblich	47/1.074 [4,38%]	58/1.108 [5,23%]	0,84 [0,58-1,22] p-Wert = 0,8231

Fazit:

Es zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

4.3.1.3.2.17 Subgruppenanalysen – Geschlecht -Endpunkt: Abbruch der Medikation wegen AE -ADVANCE-3

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Abbruch der Medikation wegen AE (ADVANCE-3)

Endpunkt:	Abbruch der Medikation wegen AE		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-3	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u>			
Männlich	46/1.258 [3,66%]	38/1.236 [3,07%]	1,19 [0,77-1,86]
Weiblich	45/1.415 [3,18%]	73/1.423 [5,13%]	0,62 [0,42-0,89] p-Wert = 0,0216

Fazit:

Es zeigten sich geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich des Abbruchs aufgrund von unerwünschten Ereignissen (AE). Bei Männern zeigt sich ein Trend zu mehr Abbrüchen der Medikation wegen AE unter Apixaban. Bei Frauen ist dagegen eine signifikant geringere Abbruchrate bei der Apixaban-Behandlung festzustellen. Der p-Wert des Interaktionstestes ist signifikant.

4.3.1.3.2.18 Subgruppenanalysen – Geschlecht -Endpunkt: Abbruch der Medikation wegen AE-ADVANCE-2

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Abbruch der Medikation wegen AE (ADVANCE-2)

Endpunkt:	Abbruch der Medikation wegen AE		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-2	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u>			
Männlich	11/427 [2,58%]	10/400 [2,50%]	1,04 [0,45-2,41]
Weiblich	29/1.074 [2,70%]	34/1108 [3,07%]	0,88 [0,54-1,44] p-Wert = 0,7508

Fazit:

Im Gegensatz zur ADVANCE-3-Studie zeigte die ADVANCE-2-Studie keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Abbruchs der Medikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen (AE).

4.3.1.3.2.19 Subgruppenanalysen – Geschlecht -Endpunkt: Alle AE-ADVANCE-3

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt Alle AE

(ADVANCE-3)

Endpunkt:	Alle unerwünschte Ereignisse (AE)		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-3	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u>			
Männlich	788/1.258 [62,64%]	847/1.236 [68,53%]	0,91 [0,86-0,97]
Weiblich	964/1.415 [68,13%]	964/1.423 [67,74%]	1,01 [0,96-1,06] p-Wert = 0,0168

Fazit:

Bei Männern traten mit einer RR von 0,91 signifikant seltener unerwünschte Ereignissen (AE) unter einer Apixaban-Behandlung im Vergleich zu Enoxaparin auf. Bei Frauen ist kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu beobachten. Der p-Wert des Interaktionstestes ist signifikant.

4.3.1.3.2.20 Subgruppenanalysen – Geschlecht -Endpunkt: Alle AE-ADVANCE-2

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppe: Geschlecht für den Endpunkt: Alle AE

(ADVANCE-2)

Endpunkt:	Alle unerwünschte Ereignisse (AE)		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-2	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u>			
Männlich	209/427 [48,95%]	206/400 [51,50%]	0,95 [0,83-1,09]
Weiblich	577/1.074 [53,72%]	630/1.108 [56,86%]	0,95 [0,88-1,02] p-Wert = 0,8802

Fazit:

Es zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen (AE).

4.3.1.3.2.21 Subgruppenanalysen: - Alter - Endpunkt: Gesamtmortalität-ADVANCE-3

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Gesamtmortalität (ADVANCE-3)

Endpunkt:	Gesamtmortalität		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-3	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
Kategorie:			
< 65 Jahre	0/1.608 [0,00%]	1/1.605 [0,06%]	0.00. [n.b.]
≥ 65 - < 75 J.	2/770 [0,26%]	0/767 [0,00%]	n.b. [n.b.]
≥ 75 Jahre	1/330 [0,30%]	0/327 [0,00%]	n.b. [n.b.]
			p-Wert n.b.

Fazit:

Es zeigten sich keine altersspezifischen Unterschiede hinsichtlich der Gesamtmortalität. Darüber hinaus war die Anzahl der Ereignisse zu gering, um einen Unterschied in den Altersgruppen festzustellen.

4.3.1.3.2.22 Subgruppenanalysen – Alter - Endpunkt: Gesamtmortalität-ADVANCE-2

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Gesamtmortalität (ADVANCE-2)

Endpunkt:	Gesamtmortalität		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-2	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
Kategorie:			
< 65 Jahre	1/632 [0,16%]	0/636 [0,00%]	n.b. [n.b.]
≥ 65 - < 75 J.	1/608 [0,16%]	0/576 [0,00%]	n.b. [n.b.]
≥ 75 Jahre	0/288 [0,00%]	0/317 [0,00%]	n.b. [n.b.]
			p-Wert n.b.

Fazit:

Es zeigten sich keine altersspezifischen Unterschiede hinsichtlich der Gesamtmortalität. Darüber hinaus war die Anzahl der Ereignisse zu gering, um einen Unterschied in den Altersgruppen festzustellen.

4.3.1.3.2.23 Subgruppenanalysen – Alter - Endpunkt: Schwere VTE+VTE-bezogener Tod-ADVANCE-3

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Schwere VTE+VTE-bezogener Tod (ADVANCE-3)

Endpunkt:	Schwere VTE+VTE-bezogener Tod		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-3	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u>			
< 65 Jahre	9/1.346 [0,67%]	11/1.327 [0,83%]	0,81 [0,34-1,94]
≥ 65 - < 75 J.	1/613 [0,16%]	8/621 [1,29%]	0,13 [0,02-1,01]
≥ 75 Jahre	0/240 [0,00%]	6/247 [2,43%]	0,00 [n.b.] p-Wert n.b.

Fazit:

Es zeigten sich keine altersspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Endpunkts schwere VTE+VTE-bezogener Tod. Darüber hinaus war die Anzahl der Ereignisse zu gering, um einen Unterschied in den Altersgruppen festzustellen.

4.3.1.3.2.24 Subgruppenanalysen – Alter - Endpunkt: Schwere VTE+VTE-bezogener Tod-ADVANCE-2

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Schwere VTE+VTE-bezogener Tod (ADVANCE-2)

Endpunkt:	Schwere VTE+VTE-bezogener Tod		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-2	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u>			
< 65 Jahre	7/521 [1,34%]	10/508 [1,97%]	0,68 [0,26-1,78]
≥ 65 - < 75 J.	5/464 [1,08%]	12/462 [2,60%]	0,41 [0,15-1,17]
≥ 75 Jahre	1/210 [0,48%]	4/229 [1,75%]	0,27 [0,03-2,42] p-Wert = 0,663

Fazit:

Es zeigten sich keine altersspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Endpunkts schwere VTE+VTE-bezogener Tod. Darüber hinaus war die Anzahl der Ereignisse zu gering, um einen Unterschied in den Altersgruppen festzustellen.

4.3.1.3.2.25 Subgruppenanalysen – Alter - Endpunkt: Lungenembolie-ADVANCE-3

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Lungenembolie (ADVANCE-3)

Endpunkt:	Lungenembolie		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-3	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u>			
< 65 Jahre	2/1.608 [0,12%]	2/1.605 [0,12%]	1.00 [n.b.]
≥ 65 - < 75 J.	1/770 [0,13%]	1/767 [0,13%]	1,00. [n.b.]
≥ 75 Jahre	0/330 [0,00%]	2/327 [0,61%]	0,00 [n.b.] p-Wert n.b.

Fazit:

Es zeigten sich keine altersspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Lungenembolien. Darüber hinaus war die Anzahl der Ereignisse zu gering, um einen Unterschied in den Altersgruppen festzustellen.

4.3.1.3.2.26 Subgruppenanalysen – Alter -Endpunkt: Lungenembolie-ADVANCE-2

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Lungenembolie (ADVANCE-2)

Endpunkt:	Lungenembolie		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-2	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u>			
< 65 Jahre	1/632 [0,16%]	0/636 [0,00%]	n.b. [n.b.]
≥ 65 - < 75 J.	2/608 [0,33%]	0/576 [0,00%]	n.b. [n.b.]
≥ 75 Jahre	1/288 [0,35%]	0/317 [0,00%]	n.b. [n.b.] p-Wert n.b.

Fazit:

Es zeigten sich keine altersspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Lungenembolien. Darüber hinaus war die Anzahl der Ereignisse zu gering, um einen Unterschied in den Altersgruppen festzustellen.

4.3.1.3.2.27 Subgruppenanalysen – Alter -Endpunkt: Alle TVT-ADVANCE-3

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Alle TVT (ADVANCE-3)

Endpunkt:	Alle tiefe Beinvenenthrombosen (TVT)		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-3	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u>			
< 65 Jahre	14/1.183 [1,18%]	29/1.172 [2,47%]	0,48 [0,22-0,88]
≥ 65 - < 75 J.	6/544 [1,10%]	24/532 [4,51%]	0,24 [0,05-0,53]
≥ 75 Jahre	2/217 [0,92%]	15/207 [7,25%]	0,13 [0,00-0,38] p-Wert = 0,1718

Fazit:

In allen drei Altersklassen traten unter Apixaban signifikant seltener TVT auf als unter Enoxaparin. Der Interaktionstest zeigt kein signifikantes Ergebnis (p=0,1718).

4.3.1.3.2.28 Subgruppenanalysen – Alter -Endpunkt: Alle TVT-ADVANCE-2

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Alle TVT (ADVANCE-2)

Endpunkt:	Alle tiefe Beinvenenthrombosen (TVT)		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-2	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u>			
< 65 Jahre	70/431 [16,24%]	93/410 [22,68%]	0,72 [0,54-0,95]
≥ 65 - < 75 J.	51/363 [14,05%]	101/387 [26,10%]	0,54 [0,40-0,73]
≥ 75 Jahre	21/177 [11,86%]	49/200 [24,50%]	0,48 [0,30-0,77] p-Wert = 0,2442

Fazit:

In allen drei Altersklassen traten unter Apixaban signifikant seltener TVT auf als unter Enoxaparin. Der Interaktionstest zeigt kein signifikantes Ergebnis ($p=0,2442$).

4.3.1.3.2.29 Subgruppenanalysen – Alter -Endpunkt: Schwere TVT-ADVANCE-3

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Schwere TVT (ADVANCE-3)

Endpunkt:	Schwere tiefe Beinvenenthrombosen		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-3	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u>			
< 65 Jahre	7/1.344 [0,52%]	9/1.325 [0,68%]	0,77 [0,19-2,47]
≥ 65 - < 75 J.	0/612 [0,00%]	7/620 [1,13%]	0,00 [n.b.]
≥ 75 Jahre	0/240 [0,00%]	4/245 [1,63%]	0,00 [n.b.]
			p-Wert = n.b

Fazit:

Aufgrund der sehr geringen Anzahl der Ereignisse ist die Einschätzung eines Unterschiedes zwischen den betrachteten Altersgruppen hinsichtlich des Auftretens einer schweren TVT nicht möglich.

4.3.1.3.2.30 Subgruppenanalysen – Alter -Endpunkt: Schwere TVT-ADVANCE-2

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Schwere TVT (ADVANCE-2)

Endpunkt:	Schwere tiefe Beinvenenthrombosen		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-2	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u>			
< 65 Jahre	6/520 [1,15%]	10/508 [1,97%]	0,56 [0,21-1,54]
≥ 65 - < 75 J.	3/463 [0,65%]	12/462 [2,60%]	0,25 [0,07-0,89]
≥ 75 Jahre	0/209 [0,00%]	4/229 [1,75%]	0,00 [n.b.]
			p-Wert = n.b

Fazit:

In der mittleren Altersklasse zeigte sich mit einem RR von 0,25 ein signifikantes Ergebnis hinsichtlich des Auftretens einer schweren TVT zugunsten von Apixaban. Aufgrund der sehr geringen Anzahl der Ereignisse ist die Einschätzung eines Unterschiedes zwischen den betrachteten Altersgruppen nicht möglich.

4.3.1.3.2.31 Subgruppenanalysen – Alter -Endpunkt: Größere Blutungen-ADVANCE-3

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Größere Blutungen (ADVANCE-3)

Endpunkt:	Größere Blutungen		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-3	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u>			
< 65 Jahre	9/1.589 [0,57%]	11/1.583 [0,69%]	0,82 [0,34-1,96]
≥ 65 - < 75 J.	7/761 [0,92%]	4/753 [0,53%]	1,73 [0,51-5,89]
≥ 75 Jahre	6/323 [1,86%]	3/323 [0,93%]	2,00 [0,50-7,93]
			p-Wert = 0,444

Fazit:

Es zeigten sich keine altersspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von größeren Blutungen.

4.3.1.3.2.32 Subgruppenanalysen – Alter -Endpunkt: Größere Blutungen-ADVANCE-2

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Größere Blutungen (ADVANCE-2)

Endpunkt:	Größere Blutungen		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-2	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u>			
< 65 Jahre	2/628 [0,32%]	9/628 [1,43%]	0,22 [0,05-1,02]
≥ 65 - < 75 J.	3/597 [0,50%]	4/571 [0,70%]	0,72 [0,16-3,19]
≥ 75 Jahre	4/276 [1,45%]	1/309 [0,32%]	4,48 [0,50-39,83]
			p-Wert = 0,085

Fazit:

Es zeigten sich keine altersspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von größeren Blutungen.

4.3.1.3.2.33 Subgruppenanalysen – Alter -Endpunkt: SAE-ADVANCE-3

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: SAE (ADVANCE-3)

Endpunkt:	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-3	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u>			
< 65 Jahre	80/1.589 [5,03%]	78/1.583 [4,93%]	1,02 [0,75-1,39]
≥ 65 - < 75 J.	59/761 [7,75%]	60/753 [7,79%]	0,97 [0,68-1,39]
≥ 75 Jahre	45/323 [13,93%]	34/323 [10,53%]	1,32 [0,87-2,07]
			p-Wert = 0,4923

Fazit:

Es zeigten sich keine altersspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAE). Es kann ein altersabhängiger Trend zu mehr SAEs in bei Behandlungsgruppen festgestellt werden, aber es gibt keinerlei Hinweis, dass eine bestimmte Altersgruppe über- und unterdurchschnittlich von eine der beiden Behandlungen profitiert.

4.3.1.3.2.34 Subgruppenanalysen – Alter -Endpunkt: SAE-ADVANCE-2

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: SAE (ADVANCE-2)

Endpunkt:	Schwerewiegende unerwünschten Ereignissen (SAE)		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-2	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u>			
< 65 Jahre	23/628 [3,66%]	29/628 [4,62%]	0,79 [0,46-1,36]
≥ 65 - < 75 J.	28/597 [4,69%]	28/571 [4,90%]	0,95 [0,57-1,58]
≥ 75 Jahre	21/276 [7,61%]	31/309 [10,03%]	0,76 [0,45-1,29]
			p-Wert = 0,7972

Fazit:

Es zeigten sich keine altersspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAE).

4.3.1.3.2.35 Subgruppenanalysen – Alter -Endpunkt: Abbruch der Medikation wegen AE -ADVANCE-3

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Abbruch der Medikation wegen AE (ADVANCE-3)

Endpunkt:	Abbruch der Medikation wegen unerwünschten Ereignissen (AE)		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-3	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u>			
< 65 Jahre	37/1.589 [2,33%]	51/1.583 [3,22%]	0,72 [0,46-1,10]
≥ 65 - < 75 J.	28/761 [3,68%]	32/753 [4,25%]	0,87 [0,51-1,45]
≥ 75 Jahre	26/323 [8,05%]	28/323 [8,67%]	0,93 [0,54-1,59]
			p-Wert = 0,7492

Fazit:

Es zeigten sich keine altersspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Abbruchs der Medikation wegen AE.

4.3.1.3.2.36 Subgruppenanalysen – Alter -Endpunkt: Abbruch der Medikation wegen AE-ADVANCE-2

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Abbruch der Medikation wegen AE (ADVANCE-2)

Endpunkt:	Abbruch der Medikation wegen unerwünschten Ereignissen (AE)		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-2	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u>			
< 65 Jahre	9/628 [1,43%]	14/628 [2,23%]	0,63 [0,27-1,47]
≥ 65 - < 75 J.	20/597 [3,35%]	19/571 [3,33%]	1,01 [0,54-1,86]
≥ 75 Jahre	11/276 [3,99%]	11/309 [3,56%]	1,12 [0,50-2,55] p-Wert = 0,6026

Fazit:

Es zeigten sich keine altersspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Abbruchs der Medikation wegen AE.

4.3.1.3.2.37 Subgruppenanalysen – Alter -Endpunkt: Alle AE-ADVANCE-3

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Alle AE (ADVANCE-3)

Endpunkt:	Alle unerwünschten Ereignissen (AE)		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-3	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u>			
< 65 Jahre	961/1.589 [60,48%]	1.021/1.583 [64,50%]	0,94 [0,89-0,99]
≥ 65 - < 75 J.	537/761 [70,57%]	546/753 [72,51%]	0,97 [0,91-1,04]
≥ 75 Jahre	254/323 [78,64%]	244/323 [75,54%]	1,04 [0,96-1,13] p-Wert = 0,2209

Fazit:

Es zeigten sich keine altersspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen (AE).

4.3.1.3.2.38 Subgruppenanalysen – Alter -Endpunkt: Alle AE-ADVANCE-2

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppe: Alter für den Endpunkt: Alle AE (ADVANCE-2)

Endpunkt:	Alle unerwünschten Ereignissen (AE)		
Subgruppe: Geschlecht Studie: ADVANCE-2	Apixaban Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	Enoxaparin Ereignisse/Pat.-Anzahl [%]	RR (Apix/Enoxa) [95% KI] P-Wert der Interaktionstests
<u>Kategorie:</u>			
< 65 Jahre	308/628 [49,04%]	333/628 [53,03%]	0,92 [0,83-1,03]
≥ 65 - < 75 J.	326/597 [54,61%]	311/571 [54,47%]	1,00 [0,90-1,11]
≥ 75 Jahre	152/276 [55,07%]	192/309 [62,14%]	0,89 [0,77-1,02] p-Wert = 0,3162

Fazit:

Es zeigten sich keine altersspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen (AE) auf. Der p-Wert des Interaktionstests zeigte kein signifikantes Ergebnis (p=0,3162).

Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen-Analysen

Es wurden die prädefinierten Subgruppen für den primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte präsentiert. Signifikante Unterschiede fanden sich nicht, so dass es keine Hinweise gibt, dass bestimmte Subgruppe über- oder unterproportional von der Apixaban-Behandlung profitieren.

Darüber hinaus wurde posterior eine Subgruppen-Analyse für alle zehn als patientenrelevant identifizierten Endpunkte für die Kategorien Geschlecht (männlich/weiblich) und Altersklassen (in 3 Altersgruppen) durchgeführt.

In diesen insgesamt 36 definierten Subgruppen traten in zwei Subgruppen signifikante Ergebnisse nach Test auf Interaktion auf:

In der ADVANCE-3 Studie bei Hüftgelenkersatz weist die Subgruppe der Männer unter Apixaban signifikant (RR 0,91; KI 95% 0,86-0,97) seltener unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu Enoxaparin auf. Bei den Frauen war hier kein relevanter Unterschied (RR 1,01; KI 95% 0,96-1,06) zu beobachten. Der Interaktionstest zeigte einen p-Wert von 0,0168. In der ADVANCE-2-Studie wurde in der vergleichbaren Subgruppe keinerlei geschlechtsspezifischer Unterschied festgestellt (Männer: RR 0,95; KI 95% 0,83-1,09; Frauen: RR 0,95; KI 95% 0,88-1,02).

Bei dem zweiten signifikanten p-Wert der Interaktionstests wurde bei dem Endpunkt Abbruch der Medikation wegen AE beobachtet. Ein signifikanter Effekt (p=0,0216) war wiederum in der ADVANCE-3-Studie beobachtet worden; hier brachen Frauen mit einer RR 0,62 KI 95% 0,42-0,89 seltener unter Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin die Therapie aufgrund

unerwünschter Arzneimittelwirkungen ab. Dies war bei Männern nicht festzustellen (RR 1,19; KI 95% 0,77-1,86). In der ADVANCE-2 Studie zeigte sich dieses Ergebnis bei der analogen Subgruppe nicht ($p=0,7508$).

Es gibt keine medizinische Erklärung, warum Männer bzw. Frauen in der ADVANCE-3-Studie hinsichtlich unerwünschter Ereignisse einmal stärker und einmal schwächer von der Apixaban-Behandlung profitieren und warum dieser Effekt in der ADVANCE-2-Studie bei den gleichen Subgruppen nicht beobachtet wurde. Auch aus der Bewertung der Europäischen Zulassungsbehörde geht hervor, dass keine Subgruppen gesehen werden, die über- oder unterdurchschnittlich von der Apixaban-Behandlung profitieren (11).

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Insgesamt wurden der medizinische Nutzen und der medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in zwei unabhängigen RCTs geprüft (ADVANCE-3) und ADVANCE-2) geprüft. Die beiden RCTs zeigen konsistente Ergebnisse hinsichtlich aller zehn als patientenrelevant identifizierten Endpunkte.

Die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen belegen, dass es keine speziellen Patientenkollektive gibt, die über- oder unterproportional von einer der beiden betrachteten Alternativen profitieren.

Die Ergebnisse der direkten Vergleichsstudien von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte sind in nachfolgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-93: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Endpunkt	Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatzoperationen (ADVANCE 3)			Patienten mit elektiven Kniegelenkersatzoperationen (ADVANCE 2)		
	Apixaban	Enoxa- parin	ARR p-Wert	Apixaban	Enoxa- parin	ARR p-Wert
Gesamtmortalität*						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	3/2.708 0,11%	1/2.699 0,04%	+0,07%	2/1.528 0,13%	0/1.529 0,00%	+0,13%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	2,99 (0,31-28,73)		p=0,625	n.b. n.b.		p=0,250
Alle VTE/Gesamtmortalität						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	27/1.949 1,39%	74/1.917 3,86%	-2,47 %	147/976 15,06%	243/997 24,37%	-9,31%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,36 (0,23- 0,56)**		p<0,001	0,62 (0,51-0,74)		p<0,001
Schwere VTE/VTE-bezogener Tod						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	10/2.199 0,45%	25/2.195 1,14%	-0,69%	13/1.195 1,09%	26/1.199 2,17%	-1,08%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,40 (0,19- 0,83)**		p=0,011	0,50 (0,26-0,97)		p=0,037
Lungenembolie*						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	3/2.708 0,11%	5/2.699 0,19%	-0,08%	4/1.528 0,26%	0/1.529 0,00%	+0,26%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,60 (0,14- 2,50)		p=0,507	n.b. n.b.		p=0,062
Schwere TVT						
Anzahl Ereignisse Ereignisrate	7/2.196 0,32%	20/2.190 0,91%	-0,59%	9/1.192 0,76%	26/1.199 2,17%	-1,41%
Relatives Risiko 95% Konfidenzintervall	0,35 (0,15- 0,82)		p=0,012	0,35 (0,16-0,74)		p=0,004

n.b.) nicht bestimmbar

* Da aufgrund der kleinen Ereigniszahlen die Voraussetzungen zur Durchführung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson nicht erfüllt waren, wurde Fisher's Exakter Test durchgeführt.

** Die ursprünglich in der ADVANCE 3-Studie verwendete Fieller-Methode zur Berechnung des Konfidenzintervalls des relativen Risikos (siehe Abschnitt 4.2.5.3) ergab für den Endpunkt Alle VTE / Gesamtmortalität ein 95%-Konfidenzintervall von (0,22-0,54) und für den Endpunkt Schwere VTE / VTE-bezogener Tod ein 95%-Konfidenzintervall von (0,15-0,80).

*** Die ursprünglich in der ADVANCE 2-Studie verwendete stratifizierte Analyse (siehe Abschnitt 4.2.5.3) ergab für den Endpunkt Größere Blutungen einen p-Wert von 0,301.

Tabelle 4-93: (Fortsetzung): Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Endpunkt	Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatzoperationen (ADVANCE 3)			Patienten mit elektiven Kniegelenkersatzoperationen (ADVANCE 2)		
	Apixaban	Enoxa- parin	ARR p-Wert	Apixaban	Enoxa- parin	ARR p-Wert
Alle TVT						
Anzahl Ereignisse	22/1.944	68/1.911	-2,43%	142/971	243/997	-9,75%
Ereignisrate	1,13%	3,56%		14,62%	24,37%	
Relatives Risiko	0,32		p<0,001	0,60		p<0,001
95% Konfidenzintervall	(0,20- 0,51)			(0,50-0,72)		
Größere Blutungen						
Anzahl Ereignisse	22/2.673	18/2.659	+0,14%	9/1.501	14/1.508	-0,33%
Ereignisrate	0,82%	0,68%	p=0,536	0,60%	0,93%	p=0,300 ***
Relatives Risiko	1,22			0,65		
95% Konfidenzintervall	(0,65- 2,26)		(0,28-1,49)			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)						
Anzahl Ereignisse	184/2.673	172/2.659	+0,41%	72/1.501	88/1.508	-1,04%
Ereignisrate	6,88%	6,47%	p=0,544	4,80%	5,84%	p=0,204
Relatives Risiko	1,06			0,82		
95% Konfidenzintervall	(0,87- 1,30)		(0,61-1,11)			
Abbruch der Medikation wegen unerwünschter Ereignisse (AE)						
Anzahl Ereignisse	91/2.673	111/2.659	-0,77%	40/1.501	44/1.508	-0,26%
Ereignisrate	3,40%	4,17%	p=0,141	2,66%	2,92%	p=0,674
Relatives Risiko	0,82			0,91		
95% Konfidenzintervall	(0,62- 1,07)		(0,60-1,39)			
Alle unerwünschten Ereignisse (AE)						
Anzahl Ereignisse	1.752/2.673	1.811/2.659	-2,57%	786/1.501	836/1.508	-3,07%
Ereignisrate	65,54%	68,11%	p=0,047	52,37%	55,44%	p=0,091
Relatives Risiko	0,96			0,94		
95% Konfidenzintervall	(0,93- 1,00)		(0,88-1,01)			

n.b.) nicht bestimmbar

* Da aufgrund der kleinen Ereigniszahlen die Voraussetzungen zur Durchführung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson nicht erfüllt waren, wurde Fisher's Exakter Test durchgeführt.

** Die ursprünglich in der ADVANCE 3-Studie verwendete Fieller-Methode zur Berechnung des Konfidenzintervalls des relativen Risikos (siehe Abschnitt 4.2.5.3) ergab für den Endpunkt Alle VTE / Gesamtmortalität ein 95%-Konfidenzintervall von (0,22-0,54) und für den Endpunkt Schwere VTE / VTE-bezogener Tod ein 95%-Konfidenzintervall von (0,15-0,80).

*** Die ursprünglich in der ADVANCE 2-Studie verwendete stratifizierte Analyse (siehe Abschnitt 4.2.5.3) ergab für den Endpunkt Größere Blutungen einen p-Wert von 0,301.

Mortalität:

In beiden Studien zeigten sich keine klinisch relevanten bzw. statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf den Endpunkt Gesamtmortalität. Die Anzahl der absoluten Ereignisse mit einer Spannweite von Null bis drei Ereignisse pro Behandlungsgruppe ist zu gering, um Unterschiede in der Mortalität festzustellen.

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen

Morbidität:

Es wurden hinsichtlich **Morbidität** folgende patientenrelevante Endpunkte identifiziert.

Kombinierter Endpunkt bestehend aus Gesamtmortalität und alle VTE (primärer Wirksamkeitsendpunkt)

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen in Hinblick auf den patientenrelevanten, kombinierten Endpunkt bestehend aus Gesamtmortalität und alle VTE. In der ADVANCE-3-Studie bei elektivem Hüftgelenkersatz war die Inzidenz mit 1,39% unter Apixaban signifikant niedriger als mit 3,86% unter Enoxaparin. Dies entspricht einem relativen Risiko von 0,36 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,23-0,56. In der ADVANCE-2-Studie bei elektivem Kniegelenkersatz war die Inzidenz mit 15,06% unter Apixaban signifikant niedriger als mit 24,37% unter Enoxaparin. Dies entspricht einem relativen Risiko von 0,62 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,51-0,74.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: Beträchtlich

Kombinierter Endpunkt bestehend aus: Schwere VTE und VTE-bezogener Tod (sekundärer Wirksamkeitsendpunkt)

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen in Hinblick auf den patientenrelevanten, kombinierten Endpunkt schwere VTE und VTE-bezogener Tod. In der ADVANCE-3-Studie bei elektiven Hüftgelenkersatzoperationen war die Inzidenz mit 0,45% unter Apixaban signifikant niedriger als mit 1,14% unter Enoxaparin. Dies entspricht einem relativen Risiko von 0,40 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,15-0,80.

In der ADVANCE-2-Studie bei elektivem Kniegelenkersatz war die Inzidenz mit 1,09% unter Apixaban signifikant niedriger als mit 2,17% unter Enoxaparin. Dies entspricht einem relativen Risiko von 0,50 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,26-0,97.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: Beträchtlich

Lungenembolie (weiterer Wirksamkeitsendpunkt)

In der ADVANCE-3-Studie bei elektiven Hüftgelenksersatz war die Inzidenz mit 0,11% unter Apixaban vergleichbar mit 0,19% unter Enoxaparin (RR 0,60; 95% KI [0,14- 2,50]). In der ADVANCE-2-Studie bei elektivem Kniegelenksersatz war die Inzidenz mit 0,26% unter Apixaban vergleichbar mit 0,00% unter Enoxaparin (RR und 95% KI: n.b.).

Die Anzahl der absoluten Ereignisse mit einer Spannweite von null bis fünf Ereignissen pro Behandlungsgruppe ist zu gering, um Unterschiede in der Lungenembolierate festzustellen.

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen

Schwere TVT (weiterer Wirksamkeitsendpunkt)

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen in Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt Schwere TVT. In der ADVANCE-3-Studie bei elektivem Hüftgelenksersatz war die Inzidenz mit 0,32% unter Apixaban signifikant niedriger als mit 0,91% unter Enoxaparin. Dies entspricht einem relativen Risiko von 0,35 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,15-0,82. In der ADVANCE-2-Studie bei elektivem Kniegelenksersatz war die Inzidenz mit 0,76% unter Apixaban signifikant niedriger als mit 2,17% unter Enoxaparin. Dies entspricht einem relativen Risiko von 0,35 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,16-0,74.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: Beträchtlich

Alle TVT (weiterer Wirksamkeitsendpunkt)

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen in Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt alle TVT. In der ADVANCE-3-Studie bei elektivem Hüftgelenksersatz war die Inzidenz mit 1,13% unter Apixaban signifikant niedriger als mit 3,56% unter Enoxaparin. Dies entspricht einem relativen Risiko von 0,32 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,20-0,51. In der ADVANCE-2-Studie bei elektivem Kniegelenksersatz war die Inzidenz mit 14,62% unter Apixaban signifikant niedriger als mit 24,37% unter Enoxaparin. Dies entspricht einem relativen Risiko von 0,60 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,50-0,72.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: Beträchtlich

Unerwünschte Ereignisse (AE):

Es wurden hinsichtlich unerwünschter Ereignisse folgende patientenrelevante Endpunkte identifiziert.

- Größere Blutungen
- Alle unerwünschten Ereignisse (AE)
- Alle schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)

- Abbruch der Medikation wegen unerwünschten Ereignissen.

Endpunkt: Größere Blutungen (primärer Verträglichkeitsendpunkt)

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keinen Zusatznutzen in Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt größere Blutungen. In der ADVANCE-3-Studie bei elektivem Hüftgelenksersatz war die Inzidenz von größeren Blutungen mit 0,82% unter Apixaban nicht signifikant häufiger als unter Enoxaparin mit 0,68% (RR 1,22 95% KI [0,65-2,26]). In der ADVANCE-2-Studie bei elektiven Kniegelenksersatzoperationen war die Inzidenz größerer Blutungen mit 0,60% unter Apixaban nicht signifikant verschieden von Enoxaparin mit 0,93% (RR 0,65; 95% KI [0,28-1,49]).

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keinen Zusatznutzen in Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. In der ADVANCE-3-Studie bei elektivem Hüftgelenksersatz war die Inzidenz mit 6,88% unter Apixaban nicht signifikant höher als unter Enoxaparin mit 6,47% (RR 1,06; 95% KI [0,87-1,30]). In der ADVANCE-2-Studie bei elektivem Kniegelenksersatz betrug die Inzidenz mit 4,80% unter Apixaban im Vergleich zu 5,84% unter Enoxaparin (RR 0,82; 95% KI [0,61-1,11]).

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen

Abbruch der Medikation wegen unerwünschter Ereignisse (AE)

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keinen Zusatznutzen in Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt Abbruch wegen AE. In der ADVANCE-3-Studie bei elektiven Hüftgelenksersatzoperationen war die Inzidenz mit 3,40% unter Apixaban vergleichbar ($p > 0,05$) mit 4,17% unter Enoxaparin (RR 0,82; 95% KI [0,62- 1,07]). In der ADVANCE-2-Studie bei elektiven Kniegelenksersatzoperationen war die Inzidenz mit 2,66% unter Apixaban vergleichbar ($p > 0,05$) mit 2,92% unter Enoxaparin (RR 0,91; 95% KI [0,60- 1,39]).

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen

Alle unerwünschten Ereignisse (AE)

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen in Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt alle unerwünschten Ereignisse.

In der ADVANCE-3-Studie bei elektivem Hüftgelenkseratz war die Inzidenz mit 65,54% unter Apixaban niedriger als mit 68,11% unter Enoxaparin. Es war damit in der Apixaban-Gruppe eine 2,57%ige absolute Risikoreduktion gegenüber Enoxaparin zu verzeichnen (RR 0,96; 95% KI 0,93-1,00). In der ADVANCE-2-Studie bei elektivem Kniegelenkseratz war die Inzidenz mit 52,37% unter Apixaban numerisch, aber nicht signifikant niedriger als mit 55,44% unter Enoxaparin. Hier war eine absolute Risikoreduktion von 3,07% in der Apixaban-Gruppe gegenüber der Enoxaparin-Gruppe beobachtet worden ein Unterschied, der mit einem relativen Risiko von 0,94 und einem Konfidenzintervall von 0,88-1,01 statistisch nicht signifikant war.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Hinweis; Ausmaß: Gering

Zusammenfassung

Der medizinische Zusatznutzen von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als therapeutische Verbesserung nach § 35 (1) SGB V ist für bestimmte patientenrelevante Endpunkte nachgewiesen. Dieser Zusatznutzen konnte für jedes der beiden Patientenkollektive (Hüft- und Kniegelenkseratz) in separaten konfirmatorischen Studien der Evidenzstufe Ib nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin nachgewiesen werden.

Als patientenrelevante Endpunkte wurde die Morbidität mit mehreren Endpunkten berücksichtigt:

- Kombinationsendpunkt: Alle VTE + Gesamtmortalität
- Kombinationsendpunkt: Schwere VTE + VTE-bezogener Tod
- Lungenembolie
- Schwere TVT
- Alle TVT

In vier der fünf festgelegten patientenrelevanten Endpunkte konnte für Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein beträchtlicher Zusatznutzen belegt werden, der in beiden Studien statistisch signifikant und klinisch relevant ist. Einschränkend muss jedoch festgestellt werden, dass dieser Zusatznutzen im Wesentlichen durch eine Verhinderung von tiefen Venenthrombosen und in geringerem Ausmaß durch die Verhinderung von schweren tiefen Venenthrombosen getragen ist.

Es konnte kein Zusatznutzen bei der Verhinderung von Lungenembolien und der Gesamtmortalität nachgewiesen werden. Die absoluten Ereignisraten waren in diesen beiden patientenrelevanten Endpunkten in beiden Behandlungsgruppen sehr gering und die Unterschiede marginal.

Als patientenrelevante Endpunkte wurden die Nebenwirkungen wie folgt berücksichtigt:

- Größere Blutungen
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)
- Absetzen der Medikation wegen unerwünschter Ereignisse (AE)
- Alle unerwünschten Ereignisse (AE)

Im Wesentlichen waren die Behandlungsgruppen hinsichtlich patientenrelevanter unerwünschter Ereignisse bzw. Nebenwirkungen vergleichbar. Lediglich in der Kategorie alle AE gab es einen Hinweis auf weniger unerwünschte Ereignisse unter Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 4-94: Nutzenbewertung von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientenrelevante Endpunkt	Wahrscheinlichkeits-Kategorie	Ausmaß
<u>Gesamtmortalität:</u>	Kein Zusatznutzen	Entfällt
<u>Morbidität:</u> Kombinationsendpunkt aus: alle VTE, Gesamtmortalität	Beleg	Beträchtlich
<u>Morbidität:</u> Kombinationsendpunkt aus: Schwere VTE, VTE-bezogener Tod	Beleg	Beträchtlich
<u>Morbidität:</u> Lungenembolie	Kein Zusatznutzen	Entfällt
<u>Morbidität:</u> Alle TVT	Beleg	Beträchtlich
<u>Morbidität:</u> Schwere TVT	Beleg	Beträchtlich
<u>Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen:</u> Größere Blutungen	Kein Zusatznutzen	Entfällt
<u>Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen:</u> Unerwünschte Ereignisse (AE) insgesamt	Hinweis	Gering
<u>Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen:</u> Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)	Kein Zusatznutzen	Entfällt
<u>Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen:</u> Absetzen der Medikation wegen unerwünschten Ereignissen	Kein Zusatznutzen	Entfällt
<u>Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen:</u> Heparininduzierte Thrombozytopenie	Anhaltspunkt	Erheblich
<u>Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen:</u> Injektionshämatome, Nadelstichverletzungen	Anhaltspunkt	Gering

Darüber hinaus gibt es einen **Anhaltspunkt** für einen Zusatznutzen, da unter Apixaban aufgrund der Molekülstruktur nicht mit dem Auftreten einer **heparininduzierten Thrombozytopenie** zu rechnen ist. Die **Verhinderung** einer **häufig tödlich verlaufenden Nebenwirkung**, die speziell durch Heparin wie z.B. die zweckmäßige Vergleichstherapie hervorgerufen werden kann, ist ein **erheblicher Zusatznutzen**, für den keine Evidenz aus

RCT vorliegt, welche aber logisch hergeleitet werden kann. Aufgrund der niedrigen Inzidenz einer heparininduzierten Thrombozytopenie kann dies nicht in RCT geprüft werden. Weiterhin ist bei Apixaban keine regelmäßige **Kontrolle der Thrombozytenzahlen** nötig, dies ist unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin erforderlich.

Als **Anhaltspunkt** für einen Zusatznutzen ist das **Fehlen** der Nebenwirkung **Injektionshämatome bzw. Nadelstichverletzungen** zu bewerten, da es auch ohne RCTs evident ist, dass aufgrund der **oralen Applikation von Apixaban** nicht mit solchen Nebenwirkungen zu rechnen ist. Das Ausmaß wird hier als **gering** angenommen.

Es fehlt bisher eine Methodik, die offensichtliche Unterschiede aufgrund unterschiedlicher Applikationswege, quantitativ zu erfassen bzw. wie mit sehr selten Nebenwirkungen, die z.B. aufgrund einer Molekülstruktur hervorgerufen werden, umgegangen werden soll.

In keinem der zehn als patientenrelevant identifizierten Endpunkte gab es einen Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, dass Apixaban einen geringeren Nutzen oder einen größeren Schaden aufweist als die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Für die **Zusammenschau der Ergebnisse** lässt sich feststellen, dass alle Effektrichtungen der betrachteten patientenrelevanten Endpunkte in die gleiche Richtung – die eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie – zeigen. Als für den Zusatznutzenbeleg bedeutendste Komponente wird dabei die Vermeidung von patientenrelevanten VTE und TVT angesehen, für die das Nutzensausmaß „beträchtlich“ festgestellt wurde. Aus diesem Grund wird auch in der Zusammenschau **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Apixaban** beansprucht.

Mit Apixaban steht somit ein neues orales Antithrombotikum zur Verfügung, das einen beträchtlichen Zusatznutzen (ca. 50%ige relative Risikoreduktion) hinsichtlich Vermeidung von thromboembolischen Ereignissen/Komplikationen aufweist, ohne das Risiko von Blutungskomplikationen zu erhöhen und gleichzeitig das Auftreten einer therapieinduzierten Thrombozytopenie verhindert.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

Es liegen zwei hochwertige und umfangreiche RCT vor, die konsistente Ergebnisse gezeigt haben, so dass auf indirekte Vergleiche, die mit einer höheren Ergebnisunsicherheit verbunden sind, verzichtet werden kann.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es werden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Es werden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Es werden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

Tabelle 4-95: Matrix der Endpunkte indirekte Vergleiche – entfällt –

4.3.2.1.3.1 Endpunkt – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie,

2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt [4.3.1.3.1](#).

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Es liegen zwei hochwertige und umfangreiche RCT vor, die konsistente Ergebnisse gezeigt haben, so dass auf indirekte Vergleiche, die mit einer höheren Ergebnisunsicherheit verbunden sind, verzichtet werden kann.

Tabelle 4-96: Zusammenfassung indirekte Vergleiche – entfällt –

Tabelle 4-97: Operationalisierung von Endpunkten indirekte Vergleiche – entfällt –

Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials indirekte Vergleiche – entfällt –

Es werden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Endpunkt aus RCT für *indirekte Vergleiche* – entfällt

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es werden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

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

Tabelle 4-100: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in [Anhang 4-G](#).

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es liegen zwei hochwertige und umfangreiche RCT vor, die konsistente Ergebnisse gezeigt haben, so dass auf indirekte Vergleiche, die mit einer höheren Ergebnisunsicherheit verbunden sind, verzichtet werden kann.

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

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Es liegen zwei hochwertige und umfangreiche RCT vor, die konsistente Ergebnisse gezeigt haben, so dass auf indirekte Vergleiche, die mit einer höheren Ergebnisunsicherheit verbunden sind, verzichtet werden kann. Daher entfallen auch die Subgruppenanalysen aus indirekten Vergleichen

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1

(Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es werden keine Vergleiche aus nicht randomisierten Studien herangezogen, da sie mit einer höheren Ergebnisunsicherheit verbunden sind als randomisierte Studien.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 Endpunkt– nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-103: Operationalisierung von Endpunkt nicht randomisierte Studien - entfällt -

Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte für Endpunkt – nicht randomisierte Studien - entfällt –

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Es werden keine Vergleiche aus nicht randomisierten Studien herangezogen.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es werden keine weiteren Untersuchungen zum Nachweis des Nutzen- bzw. Zusatznutzens herangezogen.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Es werden keine weiteren Untersuchungen zum Nachweis des Nutzen- bzw. Zusatznutzens herangezogen

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Tabelle 4-107: Operationalisierung von Endpunkt: weitere Untersuchungen - entfällt –

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Es werden keine weiteren Untersuchungen zum Nachweis des Nutzen- bzw. Zusatznutzens herangezogen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Es werden keine weiteren Untersuchungen zum Nachweis des Nutzen- bzw. Zusatznutzens herangezogen.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Es werden keine weiteren Untersuchungen zum Nachweis des Nutzen- bzw. Zusatznutzens herangezogen.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Studiendesign:

Für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen **zwei randomisierte, kontrollierte Direktvergleichsstudien (RCTs)** des **Evidenzgrades Ib** mit insgesamt mehr als 8.000 Patienten vor. Beide Studien wurden verblindet durchgeführt, so dass weder die Patienten, noch die behandelnden Ärzte oder eine unabhängige Expertengruppe, die die Beurteilung von VTE-Ereignissen anhand von Phlebographien durchführte, Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der jeweiligen Patienten hatten. Es wurden in den Studien erhebliche Anstrengungen wie z.B. die Gabe von Placebo-Injektionen in der Apixaban-Gruppe unternommen, um die Verblindung sicherzustellen und das Verzerrungspotential möglichst niedrig zu halten.

Patientenrelevante Endpunkte:

Als Endpunkte wurden zehn patientenrelevante Endpunkte eingeschlossen:

- Gesamtmortalität
- Kombination aus: Alle VTE+Gesamtmortalität
- Kombination aus: Schwere VTE+VTE-bezogener Tod
- Lungenembolie
- Schwere TVT
- Alle TVT
- Größere Blutungen
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)
- Abbruch der Medikation wegen unerwünschter Ereignisse (AE)
- Alle unerwünschten Ereignisse (AE)

Surrogatparameter wie z.B. Laborparameter wurden nicht berücksichtigt. Das endpunkt- und studienspezifische **Verzerrungspotenzial** wurde für alle untersuchten, patientenrelevanten Endpunkte als **niedrig** eingestuft. Die **Validität** der berücksichtigten Endpunkte ist daher als **hoch** einzuschätzen. Die **Aussagekraft der Nachweise** für einen Zusatznutzen sind daher unter Berücksichtigung der Studienqualität und Validität der herangezogenen Endpunkte als **hoch** einzuschätzen.

Nachweis einer VTE:

Zum Nachweis einer TVT war eine **obligatorische Phlebographie** bei allen Patienten nach Ende der VTE-Prophylaxe im Studienprotokoll festgelegt. Die Phlebographie ist eine objektive Meßmethode, die sich insbesondere in klinischen Studien bewährt hat und nach wie vor **der Goldstandard zur Diagnosesicherung von TVT** darstellt. Ein weiterer Vorteil liegt in der nachvollziehbaren und transparenten Dokumentation der Ergebnisse.

Statistische Analyse:

Die Fallzahl für beide Studien war für den Nachweis der **Nicht-Unterlegenheit** von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie von Enoxaparin berechnet. Bei nachgewiesener Nicht-Unterlegenheit wurde **auf Überlegenheit** nach dem im jeweiligen Studienprotokoll festgelegten statistischen Verfahren hierarchisch getestet. Ebenso wurde bezüglich des primären Wirksamkeitsendpunkts: Alle VTE / Gesamtmortalität und bezüglich des sekundären Wirksamkeitsendpunkts: Schwere VTE / VTE-bezogener Tod hierarchisch getestet. Somit sind die Ergebnisse der statistischen Tests zum Vergleich der beiden Therapiegruppen hinsichtlich des primären und des sekundären Wirksamkeitsendpunkts als konfirmatorisch anzusehen.

Dauer der VTE-Prophylaxe:

Die Dauer der VTE-Prophylaxe wurde entsprechend den Vorgaben in den Zulassungsguidelines und den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften sowie den Vorgaben der Zulassung für die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: Für Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatz eine VTE-Prophylaxe von 35 Tage \pm 3 Tage und für Patienten mit elektiven Kniegelenkersatz eine VTE-Prophylaxe von 12 Tage \pm 2 Tage.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Ergebnisse der beiden randomisierten, doppelblinden Direktvergleichsstudien von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen sowohl bei Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatz (ADVANCE-3) sowie bei elektiven Kniegelenkersatz (ADVANCE-2) eine statistisch signifikante und klinische relevante Verminderung des Risikos patientenrelevanter Endpunkte.

Der **therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen** einer **ca. 50%igen Senkung** des Auftretens von vier patientenrelevanten Endpunkten (alle VTE+ Gesamtmortalität, Schwere VTE+VTE-bezogener Tod, alle TVT sowie schwere TVT) wurde dabei erzielt, ohne das Risiko von Blutungskomplikationen zu erhöhen. Die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität und Lungenembolie zeigten keinen Zusatznutzen für Apixaban. Die absoluten Ereignisraten waren bei diesen Endpunkten sehr gering (Null bis maximal fünf Ereignisse pro Gruppe). Die Blutungskomplikationen waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, einschließlich bei dem als patientenrelevant identifizierten Endpunkt Größere Blutungen.

Die beiden RCT zeigen in allen zehn als patientenrelevant identifizierten Endpunkten konsistente Ergebnisse. In **beiden Studien (2); (3)** konnte für **vier patientenrelevante Endpunkte** (alle VTE+Gesamtmortalität, schwere VTE+VTE-bezogener Tod, alle TVT und schwere TVT) ein **beträchtlicher Zusatznutzen** nachgewiesen werden. Dieser Zusatznutzen ist im Wesentlichen durch eine Verhinderung von TVT (distale und in geringerem Maße proximal) getragen. Die Verhinderung einer TVT ist ein wesentliches Qualitätsziel bei einer VTE-Prophylaxe. Da beiden Studien mit einer **relativen Risikoreduktion von ca. 50%** **konsistente Ergebnisse** hinsichtlich der o.g. vier patientenrelevanten Endpunkte aufweisen, werden sie der Wahrscheinlichkeitskategorie **Beleg** zugeordnet.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird nach den Kriterien der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) als beträchtlich eingestuft, da gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierlevanten Nutzens im Sinne einer „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ erreicht wird. Die Verhinderung von TVT bzw. VTE ist als wesentliches Qualitätsziel von den Fachgesellschaften bei der VTE-Prophylaxe festgelegt.

Darüber hinaus ergibt sich ein **Hinweis** auf insgesamt weniger **unerwünschte Ereignisse (AE)** unter Apixaban. Es konnten in beiden Studien signifikant niedrigere Raten an AE beobachtet werden. Die absoluten Risikoreduktionen betragen 3,07% in der ADVANCE-3-Studie und 2,57% in der ADVANCE-2-Studie. Die Konfidenzintervalle der relativen Risikoreduktionen zeigen in der ADVANCE-3-Studie mit 0,88-1,01 keine statistische Signifikanz, so dass die Wahrscheinlichkeit mit der Kategorie **Hinweis** bewertet wurde. Dies entspricht der „Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptome bzw. relevante Vermeidung von Nebenwirkungen“ gemäß Vorgaben zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens **gering** nach der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung.

Der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen besteht für alle Patienten, die aufgrund der Indikationsstellung einer elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperation einer VTE-Prophylaxe bedürfen. Aus durchgeführten Subgruppenanalysen lässt sich keine Patientengruppe ableiten, die deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Apixaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie profitieren.

Darüber hinaus gibt es **Anhaltspunkte** für einen Zusatznutzen, da unter Apixaban aufgrund der geringen Molekülgröße nicht mit dem Auftreten einer **heparininduzierten Thrombozytopenie** zu rechnen ist. Weiterhin ist bei Apixaban keine regelmäßige **Kontrolle der Thrombozytenzahlen** erforderlich – dies ist unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin der Fall. Die **Verhinderung** einer **häufig tödlich verlaufenden Nebenwirkung**, die speziell durch Heparin wie z.B. die zweckmäßige Vergleichstherapie hervorgerufen werden kann, ist ein **erheblicher Zusatznutzen**, für den keine RCTs vorliegen. Aufgrund der niedrigen Inzidenz einer heparininduzierten Thrombozytopenie wären zum Nachweis einer niedrigeren Inzidenz unter Apixaban deutlich größere Studien als die vorliegenden RCT notwendig. Die Häufigkeit des Auftretens einer immuno-allergischen Thrombozytopenie mit Thrombusbildung, in einigen Fällen war die Thrombosebildung mit einem Organinfarkt oder Ischämie der Gliedmaßen verbunden wird mit selten angegeben (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen) (9).

Zur Verhinderung einer heparininduzierten Thrombozytopenie ist eine regelmäßige Kontrolle der Thrombozytenzahlen und Absetzen der Prophylaxe bei Abfall um mehr als 30-50% notwendig (siehe Abschnitt 4.4. Warnhinweise) und eine aktuelle oder aus der Anamnese bekannte, allergisch bedingte Thrombozytopenie (HIT-Typ II) auf Heparin stellt eine absolute Kontraindikation zum Einsatz der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Enoxaparin 40 mg) dar (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen) (9).

Als **Anhaltspunkt** ist das **Fehlen** der Nebenwirkung **Injektionshämatome bzw. Nadelstichverletzungen** zu bewerten mit dem Ausmaß **gering**, da es auch ohne RCT evident ist, dass aufgrund der **oralen Applikation von Apixaban** nicht mit solchen Nebenwirkungen zu rechnen ist, und RCT aus ethischen Gründen nicht durchführbar sind. Gemäß aktueller Fachinformation treten unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin 40 mg im Abschnitt 4.8 *Nebenwirkungen Hämatome an der Injektionsstelle sowie weitere Reaktionen*

an der Injektionsstelle wie Ödem, Blutungen, Überempfindlichkeit, Entzündung, Verhärtung, Schmerzen oder andere, nicht spezifizierte Reaktion mit der Klassifikation häufig auf (9).

Es fehlt bisher eine Methodik, die offensichtliche Unterschiede aufgrund unterschiedlicher Applikationswege quantitativ zu erfassen bzw. wie mit sehr selten Nebenwirkungen, die z.B. aufgrund einer Molekülstruktur hervorgerufen werden, umgegangen werden soll.

Die folgende [Tabelle 4-108](#) fasst die Ergebnisse zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Apixaban zusammen.

Tabelle 4-108: Zusatznutzen von Apixaban nach Wahrscheinlichkeit und Ausmaß hinsichtlich aller patientenrelevanten Endpunkte

Patientenrelevante Endpunkt	Wahrscheinlichkeits-Kategorie	Ausmaß
<u>Gesamt mortalität:</u>	Kein Zusatznutzen	Entfällt
<u>Morbidität:</u> Kombinationsendpunkt aus: alle VTE, Gesamt mortalität	Beleg	Beträchtlich
<u>Morbidität:</u> Kombinationsendpunkt aus: Schwere VTE, VTE-bezogener Tod	Beleg	Beträchtlich
<u>Morbidität:</u> Lungenembolie	Kein Zusatznutzen	Entfällt
<u>Morbidität:</u> Schwere TVT	Beleg	Beträchtlich
<u>Morbidität:</u> Alle TVT	Beleg	Beträchtlich
<u>Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen:</u> Größere Blutungen	Kein Zusatznutzen	Entfällt
<u>Häufigkeit und Schwere von Unerwünschte Ereignisse (AE):</u> Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)	Kein Zusatznutzen	Entfällt
<u>Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen:</u> Absetzen der Medikation wegen unerwünschten Ereignissen (AE)	Kein Zusatznutzen	Entfällt
<u>Häufigkeit und Schwere von Unerwünschte Ereignisse (AE):</u> AE insgesamt	Hinweis	Gering
<u>Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen:</u> Heparininduzierte Thrombozytopenie	Anhaltspunkt	Erheblich
<u>Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen:</u> Injektionshämatome, Nadelstichverletzungen	Anhaltspunkt	Gering

In keinem der zehn als patientenrelevant identifizierten Endpunkte gab es einen **Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg**, dass Apixaban **einen geringeren Nutzen oder größeren Schaden** aufweist als die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die AWMF-Fachgesellschaften definieren in ihrer aktuellen S-3-Leitlinie zur *Prophylaxe der VTE* als Qualitätsziele (10).

- Vermeidung thromboembolischer Ereignisse/Komplikationen
- Vermeidung von unerwünschten Effekten prophylaktischer Maßnahmen, insbesondere Blutungskomplikationen und therapieinduzierte Thrombozytopenie.

Mit Apixaban steht somit ein neues orales Antithrombotikum zur Verfügung, das einen beträchtlichen Zusatznutzen (ca. 50%ige relative Risikoreduktion) hinsichtlich Vermeidung von thromboembolischen Ereignissen/Komplikationen aufweist, ohne das Risiko von Blutungskomplikationen zu erhöhen und gleichzeitig das Auftreten einer therapieinduzierten Thrombozytopenie verhindert.

Insgesamt verbessert Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin bei Patienten mit elektiven Hüft- bzw. Kniegelenkersatz beide von den Fachgesellschaften festgelegten Qualitätsziele (10):

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-109: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten, die sich einer elektiven Hüftgelenkersatzoperation unterziehen müssen und einer VTE-Prophylaxe bedürfen und keine Kontraindikation gegenüber Apixaban aufweisen	Beträchtlich*
Erwachsene Patienten, die sich einer elektiven Kniegelenkersatzoperation unterziehen müssen und einer VTE-Prophylaxe bedürfen und keine Kontraindikation gegenüber Apixaban aufweisen	Beträchtlich*

*) Der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen besteht für alle Patienten, die aufgrund der Indikationsstellung einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation einer VTE-Prophylaxe bedürfen. Aus durchgeführten Subgruppenanalysen lässt sich keine Patientengruppe ableiten, die deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Apixaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie profitieren.

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Nicht zutreffend: Bei Apixaban handelt es sich nicht um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens.

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-110: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es liegen zwei RCTs von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, die methodisch hochwertig und qualitativ valide sind. Die Ergebnisse in beiden Studien sind eindeutig und konsistent. Aus diesen Gründen wurde auf indirekte Vergleiche, die mit einer höheren Ergebnisunsicherheit verbunden sind, verzichtet.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Es liegen zwei RCTs von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, die methodisch hochwertig und qualitativ valide sind. Die Ergebnisse in beiden Studien sind eindeutig und konsistent. Aus diesen Gründen wurde auf nicht-randomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen, die mit einer höheren Ergebnisunsicherheit verbunden sind, verzichtet.

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

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Es liegen zwei hochwertigen RCTs zwischen Apixaban und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, die valide Daten zu zehn als patientenrelevant identifizierten Endpunkt zeigen.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention

¹³ Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.

Finale Studienberichte

ADVANCE-3

Final Clinical Study Report for Study CV185035. 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 Dosed Orally Versus AntiCoagulation with Injectable Enoxaparin to Prevent Venous Thromboembolism) vom 21.12.2009; Dokument-Kontroll-Nummer: 930039776

ADVANCE-2

Final Clinical Study Report for Study CV185047. 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 vom 17.09.2009, Dokument-Kontroll-Nummer: 930035695

4.7 Referenzliste Modul 4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2011.
- (2) Bristol-Myers Squibb und Pfizer. Advance 3 - Final clinical study report for study CV185035. 2009.
- (3) Bristol-Myers Squibb und Pfizer. Advance 2 - Final clinical study report for study CV185047. 2009.
- (4) Bristol-Myers Squibb und Pfizer. Fachinformation Eliquis 2,5mg Filmtabletten. 2011.
- (5) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). 2011.
- (6) Bundesministerium der Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach §130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2010.
- (7) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Methoden 2011 Version 4.0. www.iqwig.de/download/Iqwig_methoden_Version_4_0.2011.
- (8) Alban S. Natürliche und synthetische Glykosaminoglykane - Molekulare Charakteristika als Grundlage unterschiedlicher Arzneistoffprofile. Hamostaseologie 2008; 28(1/2):51-61.
- (9) Sanofi-Aventis. Fachinformation Clexane 20/40mg. www.roteliste.de .2010.
- (10) AWMF online. Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). AWMF-Leitlinie Nr.003/001. 2009.
- (11) European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) Eliquis. 2011.
- (12) CPMP. Points to consider on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of intra- and postoperative venous thromboembolic risk. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003304.pdf
- (13) Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126(3 Suppl):338S-400S.

- (14) 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.
- (15) Rosfors S, Persson LM, Larfars G, Lapidus LJ. A follow-up study of the fate of small asymptomatic deep venous thromboses. Thromb J 2010; 8:4.
- (16) Wille-Jorgensen P, Jorgensen LN, Crawford M. Asymptomatic postoperative deep vein thrombosis and the development of postthrombotic syndrome. A systematic review and meta-analysis. Thromb Haemost 2005; 93(2):236-241.
- (17) Schindler OS, Dalziel R. Post-thrombotic syndrome after total hip or knee arthroplasty: incidence in patients with asymptomatic deep venous thrombosis. J Orthop Surg (Hong Kong) 2005; 13(2):113-119.
- (18) CPMP. Guideline on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of high intra- and post-operative Venous Thromboembolic Risk. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003301.pdf.
- (19) AWMF online. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. AWMF-Leitlinie Nr. 065/002. 2010.
- (20) Bundesministerium der Justiz. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V). 2004.
- (21) Bristol-Myers Squibb. Phase III Acute Coronary Syndrome (APPRAISE-2). 2010.
- (22) Bristol-Myers Squibb und Pfizer. Appraise 2 study with investigational compound Apixaban in acute coronary syndrome discontinued [Press release]. 2010.
- (23) Bristol-Myers Squibb. A Phase III Study of Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation (AVERROES). 2011.
- (24) Pfizer. Food Effect Study For Apixaban Commercial Image Tablets. 2011.
- (25) Bristol-Myers Squibb. Bioavailability Study Comparing Modified Release To Immediate Release Apixaban Tablets In Health Volunteers. 2009.
- (26) Bristol-Myers Squibb. Study of Apixaban for the Prevention of Thrombosis-related Events in Patients With Acute Medical Illness (ADOPT). 2011.
- (27) Bristol-Myers Squibb. BMS-562247 in Subjects Undergoing Elective Total Knee Replacement Surgery. 2010.
- (28) Bristol-Myers Squibb. A Phase 2 Pilot Study of Apixaban for the Prevention of Thromboembolic Events in Patients With Advanced (Metastatic) Cancer. 2011.

- (29) Pfizer. A Phase 2 Study To Evaluate The Safety Of Apixaban In Atrial Fibrillation. 2009.
- (30) Bristol-Myers Squibb. Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation (ARISTOTLE). 2011.
- (31) Bristol-Myers Squibb. A Study To Evaluate the Safety of Apixaban in Acute Coronary Syndrome (ACS) Japanese Patients. 2011.
- (32) Bristol-Myers Squibb. Safety Study of Apixaban in Recent Acute Coronary Syndrome. 2010.
- (33) Bristol-Myers Squibb. Study of Apixaban for the Prevention of Thrombosis-related Events Following Knee Replacement Surgery. 2010.
- (34) Bristol-Myers Squibb. Study of an Investigational Drug for the Prevention of Thrombosis-related Events Following Hip Replacement Surgery. 2009.
- (35) Bristol-Myers Squibb. Oral Direct Factor Xa-inhibitor Apixaban in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis - The Botticelli DVT Study. 2010.
- (36) Bristol-Myers Squibb. Study of an Investigational Drug for the Prevention of Thrombosis-related Events Following Knee Replacement Surgery (ADVANCE-2). 2011.
- (37) Bristol-Myers Squibb. Efficacy and Safety Study of Apixaban for the Treatment of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism. 2011.
- (38) Bristol-Myers Squibb. Efficacy and Safety Study of Apixaban for Extended Treatment of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism. 2011.
- (39) G-BA. Beratungsprotokoll vom 21.06.2011. 2011.
- (40) Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, Pineo G, Ansell J, Deitchman D. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *J Thromb Haemost* 2007; 5(12):2368-2375.
- (41) Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009; 361(6):594-604.
- (42) Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement (ADVANCE-3). *N Engl J Med* 2010; 363(26):2487-2498.
- (43) 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.

- (44) Bristol-Myers Squibb. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Apixaban in Subjects on Hemodialysis. 2011.
- (45) Bristol-Myers Squibb. Multiple-Dose Study Apixaban in Pediatric Subjects With an Indwelling Central Venous Catheter. 2011.
- (46) Bristol-Myers Squibb. Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation A Phase 3, Active (Warfarin) Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel Arm. 2010.
- (47) Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5(11):2178-2185.
- (48) Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358(26):2776-2786.
- (49) AQUA Institut. Qualitätsreport 2010. 2010. Gemeinsamer Bundesausschuss.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08.12.2010
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

Für das zu bewertende Arzneimittel ELIQUIS 2,5 mg Filmtabletten wurde keine Zulassung in den 12 Monaten vor Dossiereinreichung erteilt. Insofern ist eine bibliografische Literaturrecherche gemäß Verfo des G-BA nicht erforderlich. Es wurde keine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Insgesamt wurden zwei unabhängige Recherchen in Studienregistern durchgeführt. Die erste Recherche am 10.10.2011 in den vier Datenbanken und am 21.10.2011 in drei Datenbanken durchgeführt.

Tabelle 4-111: Übersicht der Studienregisterrecherchen

Recherche in Studienregister	Recherche: Ja / Nein Anzahl Treffer in: www.clinicaltrials.gov	Anzahl Treffer in: EMA Datenbank www.clinicaltrialregister.eu	Anzahl Treffer in: WHO ICTRP www.apps.int/trialsearch	Anzahl Treffer in: www.clinicalstudyresults.org
Recherche 1: 10.10.2011	Ja, 19	Ja, 11	Ja, 20	Ja, 0
Recherche 2: 21.10.2011	Ja, 19	Nein	Ja, 20	Ja, 0

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	10.10.2011
Suchstrategie	Apixaban OR BMS562247 OR BMS-562247 OR ELIQUIS [ALL-Fields]
Treffer	19
Studienregister	clinicaltrials.gov

Die Suche nach registrierten Studien mit Apixaban erfolgte anhand spezifischer Stichwörter. Die Datenbankabfrage über *ClinicalTrials.gov* ergab anhand der Suchanfrage 19 Treffer.

Tabelle 4-112: Abgeschlossene, laufende und abgebrochenen Studien des zu bewertenden *ClinicalTrials.gov* -Portal

Status	Register Identifikation	Andere Identifikation	Beschreibung und Link zur Studie
Abgeschlossen	NCT00097357	CV185-010	BMS-562247 in Subjects Undergoing Elective Total Knee Replacement Surgery
Abgeschlossen	NCT01340586	CV185-087	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Apixaban in Subjects on Hemodialysis
Laufend (<i>recruiting</i>)	NCT01195727	CV185-079	Multiple-Dose Study Apixaban in Pediatric Subjects With an Indwelling Central Venous Catheter
Abgeschlossen	NCT00914641	CV185071	Bioavailability Study Comparing Modified Release To Immediate Release Apixaban Tablets In Healthy Volunteers
Laufend (<i>not recruiting</i>)	NCT00496769	CV185-048	A Phase III Study of Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation
Abgeschlossen	NCT00457002	CV185-036	Study of Apixaban for the Prevention of Thrombosis-related Events in Patients With Acute Medical Illness
Laufend (<i>recruiting</i>)	NCT00643201	CV185-056	Efficacy and Safety Study of Apixaban for the Treatment of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism
Abgeschlossen	NCT00787150	B0661003	A Phase 2 Study To Evaluate The Safety Of Apixaban In Atrial Fibrillation
Abgebrochen	NCT00852397	B0661004	A Study to Evaluate the Safety of Apixaban in Acute Coronary Syndrome (ACS) Japanese Patients
<i>Not yet recruiting</i>	NCT01437839	B0661019	Food Effect Study For Apixaban Commercial Image Tablets
Abgeschlossen	NCT00412984	CV185-030	Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation
Laufend (<i>recruiting</i>)	NCT00633893	CV185-057	Efficacy and Safety Study of Apixaban for Extended Treatment of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism
Abgeschlossen	NCT00320255	CV185-027	A Phase 2 Pilot Study of Apixaban for the Prevention of Thromboembolic Events in Patients With Advanced (Metastatic) Cancer
Abgeschlossen	NCT00313300	CV185-023	Safety Study of Apixaban in Recent Acute Coronary Syndrome
Abgeschlossen	NCT00371683	CV185-034	Study of Apixaban for the Prevention of Thrombosis-related Events Following

Status	Register Identifikation	Andere Identifikation	Beschreibung und Link zur Studie
			Knee Replacement Surgery
Abgeschlossen	NCT00423319	CV185-035	Study of an Investigational Drug for the Prevention of Thrombosis-related Events Following Hip Replacement Surgery
Abgeschlossen	NCT00452530	CV185-047	Study of an Investigational Drug for the Prevention of Thrombosis-related Events Following Knee Replacement Surgery
Abgebrochen	NCT00831441	CV185-068	Phase III Acute Coronary Syndrome
Abgeschlossen	NCT00252005	CV185-017	Oral Direct Factor Xa-inhibitor Apixaban in Patients With Acute Symptomatic Deep-vein Thrombosis-The Botticelli DVT Study

Studienregister clinicaltrials.gov
Internetadresse <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced>
Datum der Suche 21.10.2011
Suchstrategie Apixaban OR BMS562247
OR BMS-562247
OR ELIQUIS [ALL-Fields]
Treffer 19
Studienregister clinicaltrials.gov

Beide Recherchen (10. und 21.10.2011) haben gleiche Apixaban-Studien identifiziert.

Studienregister WHO ICTRP
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Datum der Suche 10.10.2011
Suchstrategie Apixaban
OR BMS562247
OR BMS-562247
OR ELIQUIS [Intervention]
AND "All" [Recruitment Status]
Treffer 20

Die Datenbankabfrage über das ICTRP ergab anhand der Suchanfrage 20 Treffer.

Tabelle 4-2: Abgeschlossene, laufende und abgebrochenen Studien des zu bewertenden Arzneimittels Apixaban aus der Studienregistersuche im *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Zusätzlich zu den bereits aufgeführten Studien wurde noch folgende Studie identifiziert. Die anderen 19 Studien wurden als identisch klassifiziert.

Laufend (<i>recruiting</i>)	ACTRN12609000026224	--	Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation
----------------------------------	---------------------	----	--

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	21.10.2011
Suchstrategie	Apixaban OR BMS562247 OR BMS-562247 OR ELIQUIS [Intervention] AND "All" [Recruitment Status]
Treffer	20

Laufend (<i>recruiting</i>)	ACTRN12609000026224	--	Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation
----------------------------------	---------------------	----	--

Beide Recherchen (10. und 21.10.2011) haben gleiche Apixaban-Studien identifiziert.

World Health Organization		International Clinical Trials Registry Platform Search Portal	
Home Advanced Search Search Tips UTN ICTRP website Contact us		Export results to XML	
Back to Search		Show <input type="text" value="50"/> records per page	
Recruitment status	Main ID	Public Title	Date of Registration
Not recruiting	NCT01437839	Food Effect Study For Apixaban Commercial Image Tablets	20/09/2011
Not recruiting	NCT01340586	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Apixaban in Subjects on Hemodialysis	21/04/2011
Recruiting	NCT01195727	Multiple-Dose Study Apixaban in Pediatric Subjects With an Indwelling Central Venous Catheter	03/09/2010
Not recruiting	NCT00914641	Bioavailability Study Comparing Modified Release To Immediate Release Apixaban Tablets In Healthy Volunteers	03/06/2009
Not recruiting	NCT00852397	A Study to Evaluate the Safety of Apixaban in Acute Coronary Syndrome (ACS) Japanese Patients	26/02/2009
Not recruiting	NCT00831441	Phase III Acute Coronary Syndrome	28/01/2009
Recruiting	ACTRN12609000026224	Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation	15/01/2009
Not recruiting	NCT00787150	A Phase 2 Study To Evaluate The Safety Of Apixaban In Atrial Fibrillation	05/11/2008
Recruiting	NCT00643201	Phase III Efficacy and Safety Study of Apixaban for the Treatment of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism	20/03/2008
Recruiting	NCT00633893	Phase III Efficacy and Safety Study of Apixaban for Extended Treatment of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism	05/03/2008
Not recruiting	NCT00496769	A Phase III Study of Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation	02/07/2007
Not recruiting	NCT00457002	Study of Apixaban for the Prevention of Thrombosis-related Events in Patients With Acute Medical Illness	04/04/2007
Not recruiting	NCT00452530	Study of an Investigational Drug for the Prevention of Thrombosis-related Events Following Knee Replacement Surgery	23/03/2007
Not recruiting	NCT00423319	Study of an Investigational Drug for the Prevention of Thrombosis-related Events Following Hip Replacement Surgery	17/01/2007
Not recruiting	NCT00412984	Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation	18/12/2006
Not recruiting	NCT00371683	Study of Apixaban for the Prevention of Thrombosis-related Events Following Knee Replacement Surgery	30/08/2006
Not recruiting	NCT00320255	A Phase 2 Pilot Study of Apixaban for the Prevention of Thromboembolic Events in Patients With Advanced (Metastatic) Cancer	28/04/2006
Not recruiting	NCT00313300	Safety Study of Apixaban in Recent Acute Coronary Syndrome	10/04/2006
Not recruiting	NCT00252005	Oral Direct Factor Xa-inhibitor Apixaban in Patients With Acute Symptomatic Deep-vein Thrombosis-The Botticelli DVT Study	09/11/2005
Not recruiting	NCT00097357	BMS-562247 in Subjects Undergoing Elective Total Knee Replacement Surgery	22/11/2004

Studienregister clinicalstudyresults.org
Internetadresse <http://www.clinicalstudyresults.org/>
Datum der Suche 10.10.2011
Suchstrategie Eine Auswahl über die vorgegebene Eingabemaske ist weder für den Handelsnamen ELIQUIS noch für den Wirkstoff Apixaban möglich. Auch die Auswahl der Herstellernummer BMS562247 ist nicht möglich.
Treffer 0

Studienregister clinicalstudyresults.org
Internetadresse <http://www.clinicalstudyresults.org/>
Datum der Suche 21.10.2011
Suchstrategie Eine Auswahl über die vorgegebene Eingabemaske ist weder für den Handelsnamen ELIQUIS noch für den Wirkstoff Apixaban möglich. Auch die Auswahl der Herstellernummer BMS562247 ist nicht möglich.
Treffer 0

Beide Recherchen (10. und 21.10.2011) haben gleiche Apixaban-Studien identifiziert. Apixaban ist zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossier (Cut-Off-Date: 01.10.2011) in den USA nicht zugelassen. Es daher nicht zu erwarten, dass Apixaban-Studien in dieser Datenbank registriert sind, da nur in den USA zugelassene Arzneimittel berücksichtigt werden.

Studienregister Clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse <http://www.clinicaltrialregister.eu>
Datum der Suche 10.10.2011
Suchstrategie Apixaban OR BMS562247 OR BMS-562247 OR ELIQUIS
[Intervention]
AND "All" [Recruitment Status]
Treffer 11

Es wurde nur eine Recherche am 10.10.2011 durchgeführt, die 11 Treffer ergab.

EU-CTR Version: 1.0.1 Home | Search | About | Data Quality | Joining a trial | Contacts | EudraPharm

EU Clinical Trials Register Clinicaltrialsregister.eu

Search for CTA

Examples: Cancer AND Drug Name. Pneumonia AND Sponsor Name.
[Click here for more information](#)

Search Tips: Under advanced search you can use filters for Country, Age Group, Gender, Trial Phase, Trial Status and Date Range. For these items you should use the filters and not add them to your search terms in the text field.

[Advanced Search](#) »

Query returned 11 document(s). Displaying page 1 of 1.

In der Datenbank *clinicalstudyresults.org* wurde nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesucht. Über die vorgegebene Eingabemaske konnte keine zutreffende Auswahl zum Handelsnamen ELIQUIS, zur wirksamen Substanz Apixaban oder zu den Herstellernummern (BMS562247) getroffen werden. Somit konnten keine weiteren Studien identifiziert werden.

Query returned 11 document(s). Displaying page 1 of 1.					
EudraCT Number: 2006-003674-96	Sponsor Protocol Number: CV185-036	Sponsor Name:	Bristol Myers Squibb	[...]	
Full Title: A Phase 3 Randomized, Double-blind, Parallel-group, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of Apixaban for Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Subjects During and Fo...			Start Date: 2007-08-02		
Medical condition: Total Venous thromboembolism (VTE), defined as the combination of fatal or nonfatal pulmonary embolism, symptomatic deep vein thrombosis (DVT), and asymptomatic proximal DVT.					
	Version	SOC Term	Classification Code	Term	Level
Disease:	9.1		10051055	Deep vein thrombosis	LLT
	9.1		10037377	Pulmonary embolism	LLT
	9.1		10049918	Deep venous thrombosis proximal	LLT
Population Age: Adults, Elderly			Gender: Male, Female		
Country: FR (Ongoing) IT (Ongoing) HU (Completed) GB (Ongoing) AT (Completed) NL (Completed) ES (Ongoing) SE (Completed) BE (Ongoing) DK (Completed)					
EudraCT Number: 2008-008298-77	Sponsor Protocol Number: CV185-068	Sponsor Name:	Bristol-Myers Squibb International Corporation	[...]	
Full Title: Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events - 2 A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Evaluation of the Safety and Efficacy of Apixaban In Subjects with a Recent Acute Coronary Syndrome			Start Date: 2009-04-14		

Query returned 11 document(s). Displaying page 1 of 1.					
Medical condition: Subjects with a recent acute coronary syndrome (ACS) and at least 2 additional risk factors for recurrent ischemic events.					
Disease:	Version	SOC Term	Classification Code	Term	Level
	9.1		10051592	Acute coronary syndrome	LLT
Population Age: Adults, Elderly				Gender: Male, Female	
Country: FR (Ongoing) NL (Prematurely Ended) ES (Prematurely Ended) IT (Prematurely Ended) HU (Prematurely Ended) SE (Prematurely Ended) FI (Prematurely Ended) BE (Completed) DE (Completed) GB (Prematurely Ended) CZ (Prematurely Ended) AT (Prematurely Ended) BG (Prematurely Ended) DK (Completed)					
EudraCT Number: 2005-001388-71	Sponsor Protocol Number: CV185-017	Sponsor Name:	Bristol-Myers Squibb International Corporation [...]		
Full Title: A Phase 2 Randomized, Parallel-Arm Study of Oral Direct Factor Xa-Inhibitor Apixaban and Low Molecular Weight Heparin or Fondaparinux With A Vitamin K Antagonist In Subjects With Acute Symptomatic ...				Start Date: 2005-11-30	
Medical condition: Acute Symptomatic Deep Vein Thrombosis					
Disease:					
Population Age: Adults, Elderly				Gender: Male, Female	
Country: SE (Completed) CZ (Completed) IT (Completed)					
EudraCT Number: 2007-001557-26	Sponsor Protocol Number: CV185-048	Sponsor Name:	Bristol Myers Squibb International Corporation [...]		
Full Title: Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment: A Randomized Double Blind Trial ...				Start Date: 2008-09-09	
Medical condition: Patients with atrial fibrillation and at least one additional risk factor for stroke who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist therapy.					
Disease:	Version	SOC Term	Classification Code	Term	Level
	9.1		10042244	Stroke	LLT
Population Age: Adults, Elderly				Gender: Male, Female	

Query returned 11 document(s). Displaying page 1 of 1.					
Country: GR (Ongoing) IT (Ongoing) ES (Ongoing) BE (Ongoing) FR (Ongoing) DE (Ongoing) CZ (Ongoing) PL (Ongoing) AT (Ongoing) SE (Ongoing) FI (Ongoing)					
EudraCT Number: 2006-002147-91	Sponsor Protocol Number: CV185-030	Sponsor Name: Bristol Myers Squibb International Corporation	[...]		
Full Title: "Estudio BMS CV185030- Estudio fase III, controlado con Warfarina, aleatorizado, doble ciego y de brazos paralelos, para evaluar la seguridad y la eficacia de Apixaban en la prevención de accidente..."				Start Date: 2007-05-30	
Medical condition: ARRITMIA; TROMBOSIS ARRHYTHMIA; THROMBOSIS					
	Version	SOC Term	Classification Code	Term	Level
Disease:	9.1		10003658	Atrial fibrillation	LLT
	9.1		10057613	Thromboembolic stroke	LLT
Population Age: Adults, Elderly				Gender: Male, Female	
Country: ES (Ongoing) IT (Ongoing) GB (Ongoing) HU (Completed) FR (Ongoing) FI (Completed) SE (Completed) CZ (Completed) DK (Completed) AT (Completed) NL (Ongoing) DE (Completed)					
EudraCT Number: 2006-005351-14	Sponsor Protocol Number: CV185-035	Sponsor Name: Bristol-Myers Squibb International Corporation	[...]		
Full Title: 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 Surg...				Start Date: 2007-07-24	
Medical condition: Subjects undergoing elective total hip replacement (THR) surgery					
	Version	SOC Term	Classification Code	Term	Level
Disease:	9.1		10051055	Deep vein thrombosis	LLT
	9.1		10037377	Pulmonary embolism	LLT
Population Age: Adults, Elderly				Gender: Male, Female	
Country: FR (Ongoing) BE (Completed) SE (Completed) DE (Completed) GB (Temporarily Halted) DK (Completed) HU (Completed) ES (Ongoing)					
EudraCT Number: 2007-004953-27	Sponsor Protocol Number: CV185-057	Sponsor Name: Bristol-Myers Squibb	[...]		

Query returned 11 document(s). Displaying page 1 of 1.					
					International Corporation
Full Title: A SAFETY AND EFFICACY TRIAL EVALUATING THE USE OF APIXABAN FOR THE EXTENDED TREATMENT OF DEEP VEIN THROMBOSIS AND PULMONARY EMBOLISM Revised Protocol 01 (version 4.0 dated 21-Apr-08), incorporatin...					Start Date: 2008-12-05
Medical condition: Venous Thromboembolism (VTE)					
	Version	SOC Term	Classification Code	Term	Level
Disease:	9.1		10051055	Deep vein thrombosis	PT
	9.1		10037377	Pulmonary embolism	PT
Population Age: Adults, Elderly				Gender: Male, Female	
Country: FR (Ongoing) IT (Ongoing) PT (Ongoing) ES (Ongoing) DK (Ongoing) GB (Ongoing) AT (Ongoing) CZ (Ongoing)					
EudraCT Number: 2006-006896-19	Sponsor Protocol Number: CV185-047	Sponsor Name:	Bristol Myers Squibb International Corporation [...]		
Full Title: 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 Tota...					Start Date: 2007-07-27
Medical condition: Venous Thromboembolic Events Eventos Tromboembólicos Venosos					
	Version	SOC Term	Classification Code	Term	Level
Disease:	9.1		10043565	Thromboembolic event	LLT
	9.1		10051055	Deep vein thrombosis	LLT
	9.1		10037377	Pulmonary embolism	LLT
Population Age: Adults, Elderly				Gender: Male, Female	
Country: ES (Ongoing) HU (Completed) FR (Ongoing) IT (Completed) NL (Completed) GB (Ongoing) AT (Completed) SE (Completed) DK (Completed) DE (Completed)					
EudraCT Number: 2005-004338-42	Sponsor Protocol Number: CV185-023	Sponsor Name:	Bristol Myers Squibb International Corporation [...]		

Query returned 11 document(s). Displaying page 1 of 1.						
Full Title: A Phase 2, Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel Arm, Dose Ranging Study to Evaluate Safety and Efficacy of Apixaban In Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. And Pharmac...						
				Start Date: 2006-09-05		
Medical condition: ACUTE CORONARY SYNDROMES,NOS						
Disease:						
Population Age: Adults, Elderly			Gender: Male, Female			
Country: NL (Ongoing) ES (Ongoing) IT (Completed) SE (Completed) AT (Completed)						
EudraCT Number: 2006-002161-39	Sponsor Protocol Number: CV185-034	Sponsor Name:	Bristol-Myers Squibb International Corporation	[...]		
Full Title: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Active-Controlled (Enoxaparin), Parallel Group, Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral Apixaban in Subjects Undergoing Elective Total Kne...						
				Start Date: 2007-09-11		
Medical condition: Subjects undergoing elective total knee replacement surgery						
Disease:						
Population Age: Adults, Elderly			Gender: Male, Female			
Country: HU (Completed) SE (Completed) DK (Completed)						
EudraCT Number: 2007-007867-25	Sponsor Protocol Number: CV185-056	Sponsor Name:	Bristol-Myers Squibb International Corporation	[...]		
Full Title: A Safety and Efficacy Trial Evaluating the Use of Apixaban in the Treatment of Symptomatic Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Revised Protocol Number: 01, Incorporates amendment(s) 02						
				Start Date: 2008-12-05		
Medical condition: Venous Thromboembolism (VTE)						
Disease:	Version	SOC Term	Classification Code	Term	Level	
	9.1		10051055	Deep vein thrombosis	PT	
	9.1		10037377	Pulmonary embolism	PT	
Population Age: Adults, Elderly			Gender: Male, Female			
Country: FR (Ongoing) ES (Ongoing) IT (Ongoing) PT (Ongoing) CZ (Ongoing) HU (Ongoing) AT (Ongoing)						

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Im zu beurteilendem Indikationsgebiet der elektiven Hüft- bzw. Kniegelenksersatzoperationen wurden insgesamt vier Studien durchgeführt. Die verbleibenden 13 Studien wurden nicht bei Patienten mit elektiven Hüft- bzw. Kniegelenksersatzoperationen durchgeführt und wurden deshalb ausgeschlossen. Von den verbliebenen vier Studien wurden zwei Studien mit einem Dosierregime durchgeführt, das in Deutschland nicht zugelassen ist. Daher wurden diese beiden Studien ebenfalls ausgeschlossen.

Tabelle 4-113: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Status	Andere Identifikation	Beschreibung und Link zur Studie	Ausschlussgrund
Abgeschlossen	CV185-010	BMS-562247 in Subjects Undergoing Elective Total Knee Replacement Surgery	In Deutschland nicht zugelassenes Dosierregime
Abgeschlossen	CV185-087	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Apixaban in Subjects on Hemodialysis	Anderes Indikationsgebiet
Laufend (recruiting)	CV185-079	Multiple-Dose Study Apixaban in Pediatric Subjects With an Indwelling Central Venous Catheter	Anderes Indikationsgebiet
Abgeschlossen	CV185071	Bioavailability Study Comparing Modified Release To Immediate Release Apixaban Tablets In Healthy Volunteers	Bioverfügbarkeitsstudie
Laufend (not recruiting)	CV185-048	A Phase III Study of Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation	Anderes Indikationsgebiet
Abgeschlossen	CV185-036	Study of Apixaban for the Prevention of Thrombosis-related Events in Patients With Acute Medical Illness	Anderes Indikationsgebiet
Laufend (recruiting)	CV185-056	Efficacy and Safety Study of Apixaban for the Treatment of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism	Anderes Indikationsgebiet
Abgeschlossen	B0661003	A Phase 2 Study To Evaluate The Safety Of Apixaban In Atrial Fibrillation	Anderes Indikationsgebiet
Abgebrochen	B0661004	A Study to Evaluate the Safety of Apixaban in Acute Coronary Syndrome (ACS) Japanese Patients	Anderes Indikationsgebiet
Not yet recruiting	B0661019	Food Effect Study For Apixaban Commercial Image Tablets	Interaktionsstudie

Status	Andere Identifikation	Beschreibung und Link zur Studie	Ausschlussgrund
Abgeschlossen	CV185-030	Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation	Anderes Indikationsgebiet
Laufend (recruiting)	CV185-057	Efficacy and Safety Study of Apixaban for Extended Treatment of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism	Anderes Indikationsgebiet
Abgeschlossen	CV185-027	A Phase 2 Pilot Study of Apixaban for the Prevention of Thromboembolic Events in Patients With Advanced (Metastatic) Cancer	Anderes Indikationsgebiet
Abgeschlossen	CV185-023	Safety Study of Apixaban in Recent Acute Coronary Syndrome	Anderes Indikationsgebiet
Abgeschlossen	CV185-034	Study of Apixaban for the Prevention of Thrombosis-related Events Following Knee Replacement Surgery	In Deutschland nicht zugelassenes Dosierregime
Abgebrochen	CV185-068	Phase III Acute Coronary Syndrome	Anderes Indikationsgebiet
Abgeschlossen	CV185-017	Oral Direct Factor Xa-inhibitor Apixaban in Patients With Acute Symptomatic Deep-vein Thrombosis-The Botticelli DVT Study	Anderes Indikationsgebiet

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-114 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Es gibt keine abgebrochenen randomisierten, kontrollierten Studien von Apixaban in dem zu bewertenden Indikationsgebiet (elektiver Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen)

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-115 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Es gibt keine laufenden randomisierten, kontrollierten Studien von Apixaban in dem zu bewertenden Indikationsgebiet (elektiver Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen).

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien - RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-116 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-116 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Einheitliche statistische Analyse der beiden Studien ADVANCE-3 und ADVANCE

Da nicht alle vom G-BA im 5. Kapitel der Verfahrensordnung geforderten Analysen aus den Zulassungsunterlagen der Studien vorlagen, mussten zusätzliche Analysen durchgeführt werden. Dazu wurden die folgenden statistischen Verfahren verwendet.

Für den Vergleich der beiden Therapien in der Gesamtpopulation wurden folgende Methoden angewendet: Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Therapiegruppen wurden die relativen Risiken (RR) von Apixaban vs. Enoxaparin mit zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen (KI) berechnet. Die KI wurden mit Hilfe der Normalverteilungsannahme für das logarithmierte RR berechnet. Zum Test auf Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden Chi-Quadrat-Tests nach Pearson zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. In Situationen, in denen aufgrund kleiner Ereigniszahlen die Voraussetzungen zur Durchführung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson nicht erfüllt waren, beurteilt anhand des entsprechenden Warnhinweises der statistischen Analysesoftware SAS, wurde Fisher's Exakter Test durchgeführt. Zusätzlich wurden die absoluten Risikodifferenzen berechnet.

Für den Vergleich der beiden Therapien in Subgruppen von Patienten wurden folgende Methoden angewendet: Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Therapiegruppen wurden die relativen Risiken (RR) von Apixaban vs. Enoxaparin mit zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen (KI) berechnet. Die KI wurden mit Hilfe der Normalverteilungsannahme für das logarithmierte RR berechnet. Zur Bewertung von heterogenen Therapieeffekten in Subgruppen von Patienten wurden Interaktionstests zwischen der Therapie und den die Subgruppen definierenden Variablen durchgeführt. Dazu wurde der Wald-Test des Interaktionseffekts im logistischen Regressionsmodells verwendet, das den Therapieeffekt, den Effekt der die Subgruppen definierenden Variable und den Interaktionseffekt enthält. Die Interaktionstests wurden nicht durchgeführt, wenn die Anzahl der Gesamtereignisse bzgl. eines Endpunktes kleiner als 10, die Anzahl Patienten in einer Sub- und Behandlungsgruppe kleiner als 10, oder die Anzahl der Ereignisse bzgl. eines Endpunktes in einer Sub- und Behandlungsgruppe gleich 0 war. Aufgrund der Vielzahl der Tests können die Ergebnisse nicht confirmatorisch interpretiert werden. Tests mit p-Werten < 0,05 wurden als ‚statistisch signifikant‘ bezeichnet und die Ergebnisse diskutiert.

Diese Methoden entsprechen im wesentlichen den ursprünglich in den Studien angewendeten und in den statistischen Analyseplänen dargelegten Methoden, bis auf die folgenden Abweichungen:

- In der ADVANCE-3 – Studie wurden in der ursprünglichen Analyse die Konfidenzintervalle für die RR mit Hilfe der Fieller-Methode berechnet, während in der ADVANCE-2 – Studie in der ursprünglichen Analyse die Konfidenzintervalle für die RR mit Hilfe der Normalverteilungsannahme für das logarithmierte RR berechnet wurden. Die beiden Verfahren liefern für moderate Ereignisraten identische Ergebnisse, lediglich für geringe Ereignisraten differieren die Ergebnisse leicht in der zweiten Nachkommastelle. Die Methode über die logarithmierten RR zeigt bessere asymptotische Eigenschaften bei kleinen Ereignisraten. Deshalb wurde sie einheitlich für beiden Studien verwendet.
- In der ADVANCE-2 – Studie wurden in der ursprünglichen Analyse die Analysen bezüglich Lateralität der Operation (unilateral vs. bilateral) stratifiziert. Da in der Studie nur 2% der Patienten bilateral operiert waren (identisch in beiden Behandlungsgruppen), wirkt sich diese Stratifizierung praktisch nicht auf die Ergebnisse aus. Deshalb wurden zur Vereinheitlichung der Analysen und der Darstellung und Interpretation der Ergebnisse die Analysen in beiden Studien einheitlich unstratifiziert durchgeführt.

Um Einheitlichkeit innerhalb des Dossiers zu gewährleisten, wurden die beschriebenen Verfahren sowohl für die neu durchzuführenden Analysen angewendet, als auch für die Analysen, deren Ergebnisse bereits in den Zulassungsunterlagen enthalten waren. Sollten sich bei diesen Neuberechnungen Änderungen gegenüber den früher zur Zulassung eingereichten Ergebnissen ergeben, sind diese in den entsprechenden Ergebnistabellen gekennzeichnet. Darüberhinaus sind die ursprünglichen Ergebnisse der Zulassungsstudien in [Tabelle 4-9](#) dargestellt.

Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie, ADVANCE-3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die ADVANCE-3-Studie überprüfte zunächst die Hypothese, ob Apixaban gegenüber Enoxaparin nicht unterlegen ist hinsichtlich des primären Wirksamkeitseindpunktes. Dabei wurde die präspezifizierte Nicht-Unterlegenheitsschranke festgelegt als 1,25 für die obere Grenze des zweiseitigen 95% Konfidenzintervalls des relativen Risikos. Für den Fall, dass die Nicht-Unterlegenheit für den primären Wirksamkeitseindpunkt nachgewiesen werden konnte, wurde der sekundäre Wirksamkeitseindpunkt auf Nicht-Unterlegenheit geprüft mit einer Nicht-Unterlegenheitsschranke von 1,5 für die obere Grenze des zweiseitigen 95% Konfidenzintervall für das relative Risiko.. Für den Fall, dass für beide Wirksamkeitseindpunkte (primär und sekundär) Nicht-Unterlegenheit statistisch nachgewiesen werden konnte, wurde auf Überlegenheit mit dem Pearson Chi-Quadrat Test getestet.. Zunächst wurde auf Überlegenheit bzgl. des primären Wirksamkeitseindpunktes zum einseitigen Signifikanzniveau 0,025 getestet. Wenn dies nachgewiesen ist, wurde auf Überlegenheit bzgl. des sekundären Wirksamkeitseindpunktes zum einseitigen Signifikanzniveau 0,025 getestet. Diese hierarchische Testprozedur hält das einseitige Signifikanzniveau von 0,025 ein.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisiert, doppel-blind, double-dummy, parallel, Zuteilungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	-
4	Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> - Patienten > 18 Jahre - Indikation: elektiver totaler Hüftendoprothese oder Revision einer zuvor eingesetzten Hüftprothese - Einverständniserklärung - Bereitschaft und Eignung für eine beidseitige Phlebographie <u>Ausschlusskriterien:</u> - Aktive Blutungen oder hohes Risiko für Blutungen - Kontraindikationen gegen Prophylaxe mit Apixaban oder Enoxaparin - Rücknahme der Einverständniserklärung - Schwangerschaft oder Stillzeit bzw. Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht Methoden zur Empfängnisverhütung benutzen
4b	Studienorganisation und	Sponsor's Responsible Medical Officer: Puneet Mohan, MD, PhD

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Ort der Studiendurchführung	Research and Development Global Clinical Research - Cardiovascular Bristol-Myers Squibb Princeton, NJ 08543-4000
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Beginn einer subkutanen Studienmedikation (Enoxaparin oder Plazebo) 12 Std. ± 3 Std. vor der Operation. Die erste orale Dosis der Studienmedikation (Apixaban oder Plazebo) wurde 12-24 Std. nach Beendigung der Operation gegeben. Die orale Gabe wurde 2x täglich (Apixaban oder Plazebo) sowie die subkutane Gabe 1x täglich (Plazebo oder Enoxaparin) für 35 Tage ± 3 Tage durchgeführt. Nach der letzten Gabe wurde eine obligatorische beidseitige Phlebographie. Das Follow-up dauert weitere 65 Tage ± 5 Tage.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u> Kombination aus allen VTE-Ereignissen und Gesamtmortalität während der Behandlungsdauer</p> <p><u>Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt:</u> Kombination aus schweren VTE-Ereignissen und VTE-bezogener Tod während der Behandlungsdauer</p> <p><u>Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität • VTE-bezogener Tod • Lungenembolie (fatal und nicht fatal) • Nicht fatale Lungenembolie • Alle TVT • Proximale TVT • Distale TVT • Symptomatische TVT • Asymptomatische TVT • Symptomatische distale TVT • Asymptomatische distale TVT • Symptomatische proximale TVT • Asymptomatische proximale TVT <p><u>Verträglichkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Größere Blutungen (definiert nach CPMP 2008) sowohl in der Behandlungszeit (primär) wie auch in der postoperativen Behandlungszeit (sekundär) • Klinisch relevanten nicht größeren Blutungen • Größere oder klinisch relevanten nicht größeren Blutungen • Alle Blutungen • Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE) • Abbruch der Medikation wegen unerwünschten Ereignissen (AE) • Alle unerwünschten Ereignisse (AE)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
7	Fallzahl	5.406 Patienten (Ursprünglich 4.022 Patienten geplant siehe Item 3b)
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Annahmen: Zuteilung 1:1; 30% der Phlebographien können nicht verwertet für primären Wirksamkeitsendpunkt und 20% können nicht verwertet werden für sekundären Wirksamkeitsendpunkt.</p> <p><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u></p> <p>Power: 92% zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit bei einseitigem Signifikanzniveau von 0,025 bei folgenden angenommenen wahren Ereignisraten</p> <p>Apixaban-Ereignisrate: 3,85%</p> <p>Enoxaparin-Ereignisrate: 5,50%</p> <p>Geplante Fallzahl 4022</p> <p>Wie im Studienprotokoll prä-spezifiziert, wurde nach Randomisierung von 80% der geplanten Patienten unter verblindeten Bedingungen die aggregierten Ereignisraten für den primären und sekundären Endpunkt festgestellt. Die aggregierte primäre Ereignisrate betrug 3,3% und somit niedriger als angenommen. Deshalb wurde die Patientenzahl von 4.022 auf 5.406 erhöht. Diese Fallzahl wurde ermittelt, um eine 90%ige Power zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit für den primären Wirksamkeitsendpunkt bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 zu erreichen bei angenommenen wahren Ereignisraten von 2,72% unter Apixaban und 3,88% unter Enoxaparin.</p> <p><u>Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt:</u></p> <p>Bei einer Fallzahl von 5406 besteht eine Power: von 66% zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit bei einseitigem Signifikanzniveau von 0,025 bei folgenden angenommenen wahren Ereignisraten</p> <p>Apixaban-Ereignisrate: 0,74%</p> <p>Enoxaparin-Ereignisrate: 1,06%</p> <p><u>Methode zur Fallzahlplanung</u></p> <p>Farrington-Manning Test auf Nicht-Unterlegenheit (siehe statistischer Analyseplan in Appendix 1.1 des Clinical Study Reports, Studie ADVANCE-3 CV185035)</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Im Protokoll prädefinierte Review der aggregierten Ereignisraten für primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkt nachdem 80% der Patienten randomisiert waren.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierter Randomisierungscode Randomisierung im Verhältnis 1:1
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung, Blockgröße 4 Stratifizierung nach Zentrum

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale, telefonische Randomisierung; Geheimhaltung bis zur Zuteilung war gewährleistet
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Patienten in die Studie auf und wer teilte die Patienten den Gruppen zu?	Zentrale, telefonische Randomisierung, Aufnahme und Zuteilung der Patienten durch Prüfarzt oder autorisierte Person
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Auswertung der Phlebographien durch unabhängiges Expertenpanel
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Nachweis der Nicht Unterlegenheit nach Farrington-Manning Test Nachweis der Überlegenheit mit Chi-Quadrat-Test nach Pearson Fallzahlberechnung nach Farrington-Manning Das relative Risiko und die korrespondierenden 95% Konfidenzintervalle berechnet basierend auf Fieller's Theorem.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden Subgruppenanalysen im Studienprotokoll festgelegt bzgl. Altersgruppen, Geschlecht, Gewichtsklassen, Ethn. Zugehörigkeit, Geographische Region, Niereninsuffizienz, Risikofaktoren für VTE Die Ergebnisse bezüglich des primären Wirksamkeitsendpunkts sind in Modul 4 dargestellt
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe nachfolgendes Flow Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden d) Endpunkt: Gesamtmortalität und LE	5.765 Patienten wurden eingeschlossen; a) 5.407 Patienten wurden randomisiert 2.708 Apixaban und 2.699 Enoxaparin b) 2.673 Patienten erhielten Apixaban 2.659 Patienten erhielten Enoxaparin c) 1.949 Patienten in der Apixaban-Gruppe 1.917 Patienten in der Enoxaparin-Gruppe d) 2.708 Patienten in der Apixaban-Gruppe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	(alle randomisierten Patienten) e) Endpunkt: alle TVT (nur Patienten mit auswertbarer Phlebographie proximal + distal) f) Endpunkt: schwere TVT (nur Patienten mit auswertbarer Phlebographie proximal) g) Endpunkt: schwere TVT und VTE-bezogener Tod (alle Patienten mit auswertbarer, proximaler Phlebographie oder VTE-bedingtem Tod) h) Verträglichkeitsendpunkte: Größere Blutungen, SAE, Abbruch der Medikation wegen AE und AE (einheitlich alle Patienten der Sicherheitsanalyse)	2.699 Patienten in der Enoxaparin-Gruppe e) 1.944 Patienten in der Apixaban-Gruppe 1.911 Patienten in der Enoxaparin-Gruppe f) 2.196 Patienten in der Apixaban-Gruppe 2.190 Patienten in der Enoxaparin-Gruppe g) 2.199 Patienten in der Apixaban-Gruppe 2.195 Patienten in der Enoxaparin-Gruppe h) 2.673 Patienten in der Apixaban-Gruppe 2.659 Patienten in der Enoxaparin-Gruppe
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Ausschlussgrund: Anzahl Pat. Apix./ Enoxap. Keine Phlebographie: 363 / 364 Keine verwertbare Phlebog. 396 / 418
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patienten und der Nachbeobachtung	Study Initiation Date: 08-Mar-2007 Study Completion Date: 05-Sep-2009 Report Date: 21-Dec-2009
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	entfällt

a: nach CONSORT 2010.

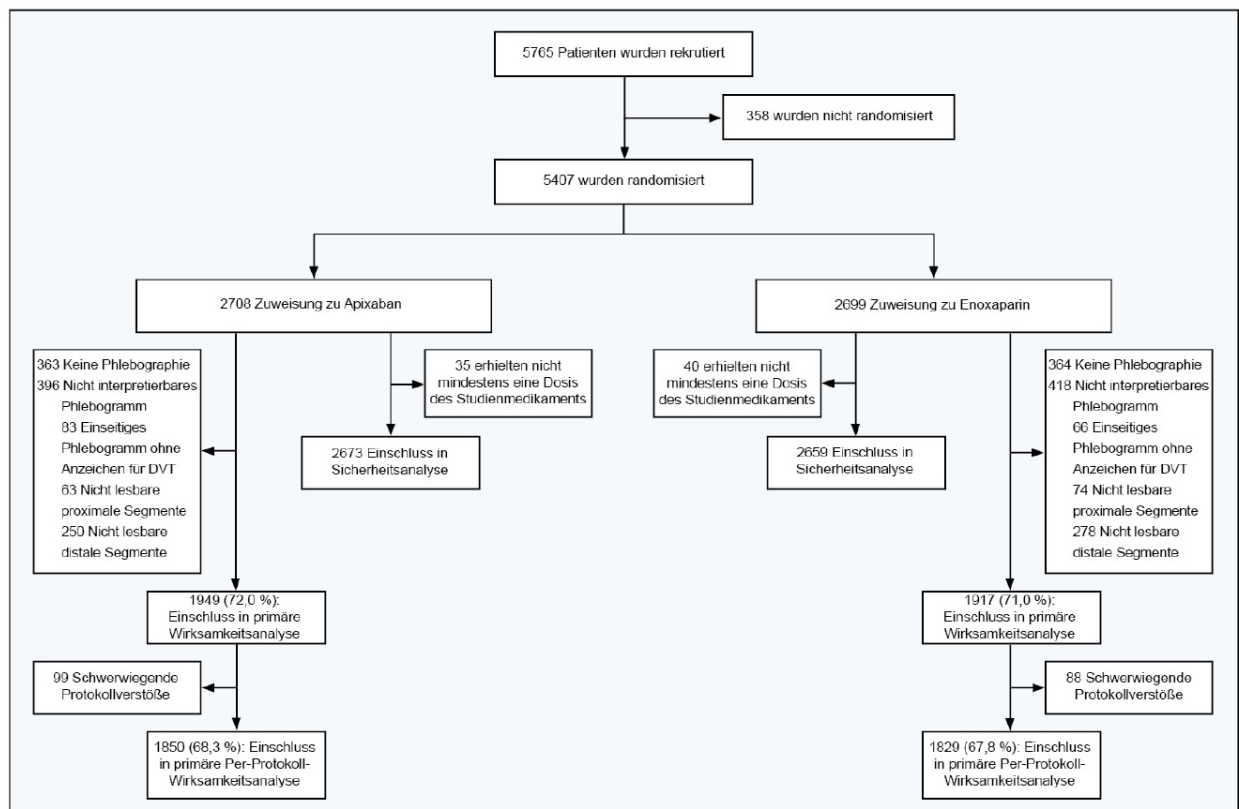


Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Studie Nr. 17, ADVANCE-2

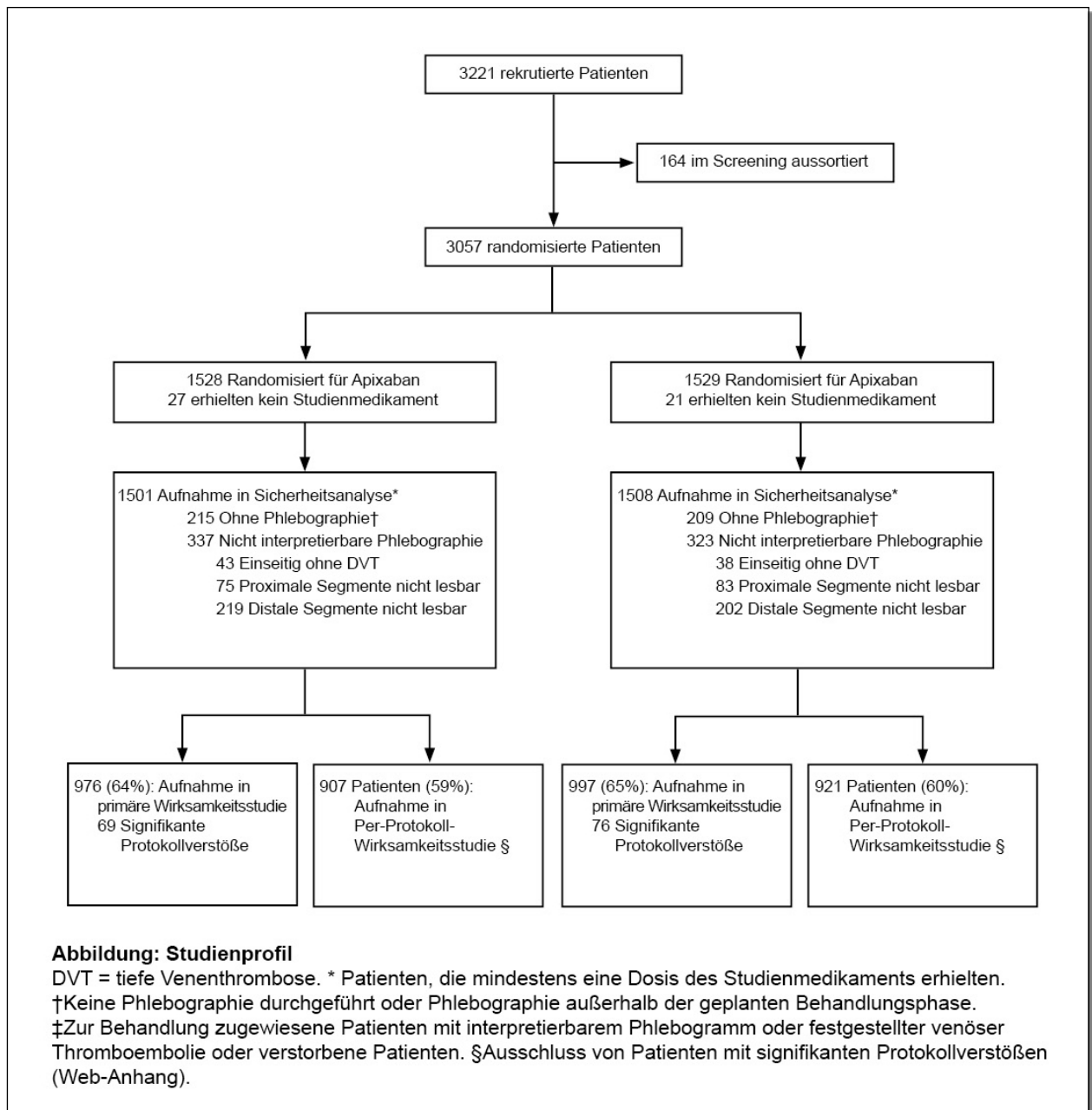
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die ADVANCE-2-Studie überprüfte zunächst die Hypothese, ob Apixaban gegenüber Enoxaparin nicht unterlegen ist hinsichtlich des primären Wirksamkeitseindpunktes. Dabei wurde die präspezifizierte Nicht-Unterlegenheitsschranke festgelegt als 1,25 für die obere Grenze des zweiseitigen 95% Konfidenzintervalls des relativen Risikos. Zusätzlich musste eine Nicht-Unterlegenheitsschranke von 5.6% für die obere Grenze des zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalls der absoluten Risikodifferenz eingehalten werden. Für den Fall, dass die Nicht-Unterlegenheit für den primären Wirksamkeitseindpunkt nachgewiesen werden konnte, wurde auf Überlegenheit bzgl. des primären Wirksamkeitseindpunktes zum einseitigen Signifikanzniveau 0,025 mit dem für Lateralität der Operation (unilateral vs. bilateral) stratifizierten Mantel-Haenszel-Test getestet. Für den Fall, dass dies nachgewiesen werden konnte, wurde der sekundäre Wirksamkeitseindpunkt auf Nicht-Unterlegenheit geprüft mit einer Nicht-Unterlegenheitsschranke von 1,5 für die obere Grenze des zweiseitigen 95% Konfidenzintervall für das relative Risiko. Für den Fall, dass dies nachgewiesen werden konnte, wurde auf Überlegenheit bzgl. des sekundären Wirksamkeitseindpunktes zum einseitigen Signifikanzniveau 0,025 mit dem für Lateralität der Operation (unilateral vs. bilateral) stratifizierten Mantel-Haenszel-Test getestet. Diese hierarchische Testprozedur hält das einseitige Signifikanzniveau von 0,025 ein.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisiert, doppel-blind, double-dummy, parallel, Zuteilungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	-
4	Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten > 18 Jahre - Indikation: elektiven totalen Knieendoprothese (uni- oder bilateral) oder einer Revision einer zuvor eingesetzten Knieprothese unterzogen - Einverständniserklärung - Bereitschaft und Eignung für eine beidseitige Phlebographie <u>Ausschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Aktive Blutungen oder hohes Risiko für Blutungen - Kontraindikationen gegen Prophylaxe mit Apixaban oder Enoxaparin - Rücknahme der Einverständniserklärung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Schwangerschaft oder Stillzeit bzw. Frauen im gebärfähigen Alter , die nicht Methoden zur Empfängnisverhütung benutzen (siehe Modul 5, Studienprotokoll CV 1850047)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<u>Sponsor's Responsible Medical Officer:</u> Puneet Mohan, MD, PhD Research and Development Global Clinical Research - Cardiovascular Bristol-Myers Squibb Princeton, NJ 08543-4000
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Beginn einer subkutanen Studienmedikation (Enoxaparin oder Plazebo) 12 Std. ± 3 Std. vor der Operation. Die erste orale Dosis der Studienmedikation (Apixaban oder Plazebo) wurde 12-24 Std. nach Beendigung der Operation gegeben. Die orale Gabe wurde 2x täglich (Apixaban oder Plazebo) sowie die subkutane Gabe 1x täglich (Plazebo oder Enoxaparin) für 12 Tage ± 2 Tage durchgeführt. Nach der letzten Gabe wurde eine obligatorische beidseitige Phlebographie. Das Follow-up dauert weitere 65 Tage ± 5 Tage.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u> Kombination aus allen VTE-Ereignissen und Gesamtmortalität während der ITT-Behandlungsdauer (Treatment Period) <u>Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt:</u> Kombination aus schweren VTE-Ereignissen und VTE-bezogener Tod während ITT-Behandlungsdauer <u>Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität • VTE-bezogener Tod • Lungenembolie (fatal und nicht fatal) • Nicht fatale Lungenembolie • Alle TVT • Proximale TVT • Distale TVT • Symptomatische TVT • Asymptomatische TVT • Symptomatische distale TVT • Asymptomatische distale TVT • Symptomatische proximale TVT • Asymptomatische proximale TVT <u>Verträglichkeitsendpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Größere Blutungen (definiert nach CPMP 2008) sowohl in der Behandlungszeit (primär) wie auch in der postoperativen Behandlungszeit (sekundär) • Klinisch relevanten nicht größeren Blutungen • Größere oder klinisch relevanten nicht größeren Blutungen • Alle Blutungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE) • Abbruch der Medikation wegen unerwünschten Ereignissen (AE) • Alle unerwünschten Ereignisse (AE)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
7	Fallzahl	3.057 Patienten
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Annahmen: Zuteilung 1:1; 30% der Phlebographien können nicht verwertet für primären Wirksamkeitsendpunkt und 20% der Phlebographien können nicht für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt verwertet werden (Siehe Section 8.1 – Studienprotokoll ADVANCE-2 bzw. Section 5 Statistischer Analyseplan ADVANCE-2)</p> <p><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u></p> <p>Power: 99% zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit bei einseitigem Signifikanzniveau von 0,025 bei folgenden angenommenen wahren Ereignisraten</p> <p>Apixaban-Ereignisrate: 11,2% Enoxaparin-Ereignisrate: 16,0% Geplante Fallzahl 3058</p> <p><u>Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt:</u></p> <p>Bei einer Fallzahl von 3058 besteht eine Power von 96% zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit bei einseitigem Signifikanzniveau von 0,025 bei folgenden angenommenen wahren Ereignisraten</p> <p>Apixaban-Ereignisrate: 3,15% Enoxaparin-Ereignisrate: 4,50%</p> <p><u>Methode zur Fallzahlplanung</u></p> <p>Yanagawa, Tango und Hiejima-Test auf Nicht-Unterlegenheit (siehe statistischer Analyseplan in Appendix 1.11 des Clinical Study Reports, Studie ADVANCE-2 CV185047)</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Zwischenanalyse durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierter Randomisierungscode Randomisierung im Verhältnis 1:1
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung, Blockgröße 4 Stratifizierung nach Zentrum und nach unilateraler versus bilateraler Operation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte	Zentrale, telefonische Randomisierung; Geheimhaltung bis zur Zuteilung war gewährleistet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Patienten in die Studie auf und wer teilte die Patienten den Gruppen zu?	Zentrale, telefonische Randomisierung, Aufnahme und Zuteilung der Patienten durch Prüfarzt oder autorisierte Person
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Auswertung der Phlebographien durch unabhängiges Expertenpanel
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Nachweis der Nicht Unterlegenheit nach Yanagawa, Tango und Hiejima-Test stratifiziert nach Lateralität der Operation (unilateral vs. bilateral). Nachweis der Überlegenheit mit Mantel-Haenszel stratifiziert nach Lateralität der Operation (unilateral vs. bilateral). Fallzahlberechnung nach Yanagawa, Tango und Hiejima-Test. Biometric 1994: 50: 859-864 Das relative Risiko und die korrespondierenden 95% Konfidenzintervalle berechnet basierend auf der Annahme der Normalverteilung für das logarithmierte relative Risiko
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden Subgruppenanalysen im Studienprotokoll festgelegt bzgl. Altersgruppen, Geschlecht, Gewichtsklassen, Ethn. Zugehörigkeit, Geographische Region, Niereninsuffizienz, Risikofaktoren für VTE Die Ergebnisse bezüglich des primären Wirksamkeitsendpunkts sind in Modul 4 dargestellt
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe nachfolgendes Flow Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums	3.221 Patienten wurden eingeschlossen; a) 3.057 Patienten wurden randomisiert b) 1.501 Patienten erhielten Apixaban 1.508 Patienten erhielten Enoxaparin c) 976 Patienten in der Apixaban-Gruppe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	berücksichtigt wurden d) Endpunkt: Gesamtmortalität und LE (alle randomisierten Patienten) e) Endpunkt: alle TVT (nur Patienten mit auswertbarer Phlebographie proximal + distal) f) Endpunkt: schwere TVT (nur Patienten mit auswertbarer Phlebographie proximal) g) Endpunkt: schwere TVT und VTE-bezogener Tod (alle Patienten mit auswertbarer, proximaler Phlebographie oder VTE-bedingtem Tod) h) Verträglichkeitsendpunkte: Größere Blutungen, SAE, Abbruch der Medikation wegen AE und AE (einheitlich alle Patienten der Sicherheitsanalyse)	997 Patienten in der Enoxaparin-Gruppe d) 1.528 Patienten in der Apixaban-Gruppe 1.529 Patienten in der Enoxaparin-Gruppe e) 971 Patienten in der Apixaban-Gruppe 997 Patienten in der Enoxaparin-Gruppe f) 1.192 Patienten in der Apixaban-Gruppe 1.199 Patienten in der Enoxaparin-Gruppe g) 1.195 Patienten in der Apixaban-Gruppe 1.199 Patienten in der Enoxaparin-Gruppe h) 1.501 Patienten in der Apixaban-Gruppe 1.508 Patienten in der Enoxaparin-Gruppe
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Ausschlussgrund: Anzahl Pat. Apix./ Enoxap. Keine Phlebographie: 215 / 209 Keine verwertbare Phlebog. 337 / 323
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patienten und der Nachbeobachtung	Study Initiation Date: 29-Jan-2007 Study Completion Date: 30-Jan-2009 Report Date: 17-Sept-2009
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	entfällt
a: nach CONSORT 2010.		



Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Studie Nr. 16 – ADVANCE-3 Hüftgelenksersatz

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: ADVANCE-3

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Akronym	Indikation	BMS-interne CV-Nr	NCT www.clinicaltrials.org
ADVANCE-3	Hüftgelenksersatz	CV 185035	NCT 00423319

Final Clinical Study Report for Study CV185035. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Activecontrolled, 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 Dosed Orally Versus AntiCoagulation with Injectable Enoxaparin to Prevent Venous Thromboembolism) vom 21.12.2009; Dokument-Kontroll-Nummer: 930039776.

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Der Randomisierungscode war computergeneriert.

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine zentrale, telefonische Randomisierung

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet.

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die verblindete VTE-Prophylaxe erfolgte mittels Double-Dummy-Methode (Spitzen + Tabletten). Patienten in der Apixaban-Gruppe erhielten zusätzlich Plazebo-Spritzen subkutan und Patienten in der Enoxaparin-Gruppe zusätzlich Plazebo-Tabletten.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler bzw. Weiterbehandler hatten keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten, da die Double-Dummy-Methode konsequent durchgeführt wurde.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.
Zulässige Gründe sind:*
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden

muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Die Auswertung der Studie, die Darstellung der Endpunkte sowie Art und Umfang der Berichterstattung lassen keine Hinweise auf Diskrepanzen zwischen Protokoll und Finalen Klinischen Studienbericht erkennen.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte, Hinweise oder Belege auf sonstige, endpunktübergreifende Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte, Hinweise oder Belege, dass systematische Verzerrungen die Ergebnisse der Studie verändert haben.

Studie: ADVANCE-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Akronym	Indikation	BMS-interne CV-Nr	NCT www.clinicaltrials.org
ADVANCE-2	Kniegelenksersatz	CV 185047	NCT 00452530

ADVANCE-2

Final Clinical Study Report for Study CV185047. 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 vom 17.09.2009, Dokument-Kontroll-Nummer: 930035695

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (Final Clinical Study Report)

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Randomisierungscode war computergeneriert.

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet.

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern**Patient**

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die verblindete VTE-Prophylaxe erfolgte mittels Double-Dummy-Methode (Spitzen + Tabletten). Patienten in der Apixaban-Gruppe erhielten zusätzlich Plazebo-Spritzen subkutan und Patienten in der Enoxaparin-Gruppe zusätzlich Plazebo-Tabletten.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler bzw. Weiterbehandler hatten keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten, da die Double-Dummy-Methode konsequent durchgeführt wurde.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Die Auswertung der Studie, die Darstellung der Endpunkte sowie Art und Umfang der Berichterstattung lassen keine Hinweise auf Diskrepanzen zwischen Protokoll und Finalen Klinischen Studienbericht erkennen.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte, Hinweise oder Belege auf sonstige, endpunktübergreifende Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte, Hinweise oder Belege, dass systematische Verzerrungen die Ergebnisse der Studie verändert haben.

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:**B1: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt****Studie: ADVANCE-3 Endpunkt: Alle VTE + Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung der Phlebographien erfolgte durch ein unabhängiges Expertenpanel, die keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit des jeweiligen Patienten hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium:

Es wurden alle Anstrengungen unternommen, um qualitativ hochwertige Phlebogramme von jedem Patienten am Ende der Behandlungszeit zu erhalten. Wie in anderen aktuellen Studien zur VTE-Prophylaxe bei diesem Patientenkollektiv ist mit einer Rate von 30% für fehlende bzw. nicht auswertbare Phlebogrammen zu rechnen

(47); (48). Eine Rate von 30% fehlender bzw. auswertbarer Phlebogramme wurde bereits im Studienprotokoll antizipiert und bei der Fallzahlschätzung berücksichtigt (2); (3). Die Gründe für fehlende Daten sind: Weigerung des Patienten eine Phlebographie durchführen zu lassen oder durchgeführte Phlebogramme sind nicht auswertbar. Die tatsächlichen Raten fehlender oder nicht auswertbarer Phlebogramme in den Studien entsprachen der angenommenen Rate.

Die fehlenden Daten beeinflussten aus folgenden Gründen nicht die Schlussfolgerungen aus den Wirksamkeitsergebnissen: Das Verzerrungspotenzial wurde minimiert durch die Anwendung der double-dummy Methode. Die Gründe für fehlende Phlebogramme oder nicht auswertbare Phlebogramme waren in den Studien und den Behandlungsgruppen vergleichbar. Der Anteil der Patienten mit fehlenden oder nicht auswertbaren Phlebogrammen war in den Studien und den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Basisdaten der Patienten mit fehlenden Daten waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Aus diesen Gründen wurde eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips bejaht.

Um darüber hinaus die Robustheit der Ergebnisse, insbesondere einen potentiellen Einfluss von fehlenden oder nicht auswertbaren Phlebogrammen auf das Gesamtergebnis zu untersuchen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dazu wurde untersucht, welche Auswirkungen auf den Vergleich der Behandlungsgruppen verschiedene angenommene Ereignisraten der Patienten ohne vorliegendes Phlebogramm in den Behandlungsgruppen haben. Es wurde ein weiter Bereich an angenommenen Szenarien untersucht.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

B2: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt**Studie: ADVANCE-3 Endpunkt: schwere VTE + VTE-bezogener Tod****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung der Phlebographien erfolgte durch ein unabhängiges Expertenpanel, die keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit des jeweiligen Patienten hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium:

Es wurden alle Anstrengungen unternommen, um qualitativ hochwertige Phlebogramme von jedem Patienten am Ende der Behandlungszeit zu erhalten. Wie in anderen aktuellen Studien zur VTE-Prophylaxe bei diesem Patientenkollektiv ist mit einer Rate von 30% für fehlende bzw. nicht auswertbare Phlebogramme zu rechnen (47); (48). Eine Rate von 30% fehlender bzw. auswertbarer Phlebogramme wurde bereits im Studienprotokoll antizipiert und bei der Fallzahlschätzung berücksichtigt (2); (3). Die Gründe für fehlende Daten sind: Weigerung des Patienten eine Phlebographie durchführen zu lassen oder durchgeführte Phlebogramme sind nicht auswertbar. Die tatsächlichen Raten fehlender oder nicht auswertbarer Phlebogramme in den Studien entsprachen der angenommenen Rate.

Die fehlenden Daten beeinflussten aus folgenden Gründen nicht die Schlussfolgerungen aus den Wirksamkeitsergebnissen: Das Verzerrungspotenzial wurde minimiert durch die Anwendung der double-dummy Methode. Die Gründe für fehlende Phlebogramme oder nicht auswertbare Phlebogramme waren in den Studien und den Behandlungsgruppen vergleichbar. Der Anteil der Patienten mit fehlenden oder nicht auswertbaren Phlebogrammen war in den Studien und den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Basisdaten der Patienten mit fehlenden Daten waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Aus diesen Gründen wurde eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips bejaht.

Um darüber hinaus die Robustheit der Ergebnisse, insbesondere einen potentiellen Einfluss von fehlenden oder nicht auswertbaren Phlebogrammen auf das Gesamtergebnis zu untersuchen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dazu wurde untersucht, welche Auswirkungen auf den Vergleich der Behandlungsgruppen verschiedene angenommene Ereignisraten der Patienten ohne vorliegendes

Phlebogramm in den Behandlungsgruppen haben. Es wurde ein weiterer Bereich an angenommenen Szenarien untersucht.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

B1: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt**Studie: ADVANCE-3 Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung der Phlebographien erfolgte durch ein unabhängiges Expertenpanel, die keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit des jeweiligen Patienten hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium:

Die Analyse der Gesamtmortalität erfolgte in der Population aller randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Studie: ADVANCE-3 Endpunkt: Lungenembolie**5. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung der Szintigraphie bzw. bildgebenden Verfahren zum Nachweis einer Lungenembolie erfolgte durch ein unabhängiges Expertenpanel, die keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit des jeweiligen Patienten hatten.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium:

Die Analyse der Lungenembolien erfolgte in der Population aller randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Studie: ADVANCE-3 Endpunkt: Alle TVT

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung der Phlebographien erfolgte durch ein unabhängiges Expertenpanel, die keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit des jeweiligen Patienten hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium:

Es wurden alle Anstrengungen unternommen, um qualitativ hochwertige Phlebogramme von jedem Patienten am Ende der Behandlungszeit zu erhalten. Wie in anderen aktuellen Studien zur VTE-Prophylaxe bei diesem Patientenkollektiv ist mit einer Rate von 30% für fehlende bzw. nicht auswertbare Phlebogramme zu rechnen (47); (48). Eine Rate von 30% fehlender bzw. auswertbarer Phlebogramme wurde bereits im Studienprotokoll antizipiert und bei der Fallzahlschätzung berücksichtigt (2); (3). Die Gründe für fehlende Daten sind: Weigerung des Patienten eine Phlebographie durchführen zu lassen oder durchgeführte Phlebogramme sind nicht auswertbar. Die tatsächlichen Raten fehlender oder nicht auswertbarer Phlebogramme in den Studien entsprachen der angenommenen Rate.

Die fehlenden Daten beeinflussten aus folgenden Gründen nicht die Schlussfolgerungen aus den Wirksamkeitsergebnissen: Das Verzerrungspotenzial wurde minimiert durch die Anwendung der double-dummy Methode. Die Gründe für fehlende Phlebogramme oder nicht auswertbare Phlebogramme waren in den Studien und den Behandlungsgruppen vergleichbar. Der Anteil der Patienten mit fehlenden oder nicht auswertbaren Phlebogrammen war in den Studien und den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Basisdaten der Patienten mit fehlenden Daten waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Aus diesen Gründen wurde eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips bejaht.

Um darüberhinaus die Robustheit der Ergebnisse, insbesondere einen potentiellen Einfluss von fehlenden oder nicht auswertbaren Phlebogrammen auf das Gesamtergebnis zu untersuchen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dazu wurde untersucht, welche Auswirkungen auf den Vergleich der Behandlungsgruppen verschiedene angenommene Ereignisraten der Patienten ohne vorliegendes Phlebogramm in den Behandlungsgruppen haben. Es wurde ein weiter Bereich an angenommenen Szenarien untersucht.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Studie: ADVANCE-3 Endpunkt: Schwere TVT**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung der Phlebographien erfolgte durch ein unabhängiges Expertenpanel, die keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit des jeweiligen Patienten hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium:

Es wurden alle Anstrengungen unternommen, um qualitativ hochwertige Phlebogramme von jedem Patienten am Ende der Behandlungszeit zu erhalten. Wie in anderen aktuellen Studien zur VTE-Prophylaxe bei diesem Patientenkollektiv ist mit einer Rate von 30% für fehlende bzw. nicht auswertbare Phlebogramme zu rechnen (47); (48). Eine Rate von 30% fehlender bzw. auswertbarer Phlebogramme wurde bereits im Studienprotokoll antizipiert und bei der Fallzahlschätzung berücksichtigt (2); (3). Die Gründe für fehlende Daten sind: Weigerung des Patienten eine

Phlebographie durchführen zu lassen oder durchgeführte Phlebogramme sind nicht auswertbar. Die tatsächlichen Raten fehlender oder nicht auswertbarer Phlebogramme in den Studien entsprachen der angenommenen Rate.

Die fehlenden Daten beeinflussten aus folgenden Gründen nicht die Schlussfolgerungen aus den Wirksamkeitsergebnissen: Das Verzerrungspotenzial wurde minimiert durch die Anwendung der double-dummy Methode. Die Gründe für fehlende Phlebogramme oder nicht auswertbare Phlebogramme waren in den Studien und den Behandlungsgruppen vergleichbar. Der Anteil der Patienten mit fehlenden oder nicht auswertbaren Phlebogrammen war in den Studien und den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Basisdaten der Patienten mit fehlenden Daten waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Aus diesen Gründen wurde eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips bejaht.

Um darüberhinaus die Robustheit der Ergebnisse, insbesondere einen potentiellen Einfluss von fehlenden oder nicht auswertbaren Phlebogrammen auf das Gesamtergebnis zu untersuchen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dazu wurde untersucht, welche Auswirkungen auf den Vergleich der Behandlungsgruppen verschiedene angenommene Ereignisraten der Patienten ohne vorliegendes Phlebogramm in den Behandlungsgruppen haben. Es wurde ein weiter Bereich an angenommenen Szenarien untersucht.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Studie: ADVANCE-3 Endpunkt: Größere Blutungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung Größerer Blutungen erfolgte verblindet unter objektiv nachvollziehbaren Kriterien von einem unabhängigen Expertenpanel, die keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit des jeweiligen Patienten hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium:

Die Analyse der größeren Blutungen erfolgte in der Sicherheits-Population aller Patienten, die die Therapie erhalten haben.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Studie: ADVANCE-3 Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung der Phlebographien erfolgte durch ein unabhängiges Expertenpanel, die keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit des jeweiligen Patienten hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium:

Die Analyse der SAE erfolgte in der Sicherheits-Population aller Patienten, die die Therapie erhalten haben.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Studie: ADVANCE-3 Endpunkt: Abbruch der Medikation wegen AE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium:

Die Analyse der AE, die zum Abbruch der Medikation geführt haben, erfolgte in der Sicherheits-Population aller Patienten, die die Therapie erhalten haben.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Studie: ADVANCE-3 Endpunkt: Alle unerwünschten Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung der Phlebographien erfolgte durch ein unabhängiges Expertenpanel, die keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit des jeweiligen Patienten hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium:

Die Analyse der AE erfolgte in der Sicherheits-Population aller Patienten, die die Therapie erhalten haben.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Studie: ADVANCE-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Akronym /Indikation / BMS-interne CV-Nr / NCT www.clinicaltrials.org
ADVANCE-2 / Kniegelenksersatz / CV 185047 /
Final Clinical Study Report for Study CV185047 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 Dokument-Nr. 930035695 vom 17.09.2009
Lassen, M.R., Raskob, G.E., Gallus, A., Pineo, G., Chen, D., & Hornick, P. 2010b. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. <i>Lancet</i> , 375, (9717) 807-815 available from: PM:20206776

B2: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Studie: ADVANCE-2 **Endpunkt:** Alle VTE + Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung der Phlebographien erfolgte durch ein unabhängiges Expertenpanel, die keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit des jeweiligen Patienten hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium:

Es wurden alle Anstrengungen unternommen, um qualitativ hochwertige Phlebogramme von jedem Patienten am Ende der Behandlungszeit zu erhalten. Wie in anderen aktuellen Studien zur VTE-Prophylaxe bei diesem Patientenkollektiv ist mit einer Rate von 30% für fehlende bzw. nicht auswertbare Phlebogramme zu rechnen (47); (48). Eine Rate von 30% fehlender bzw. auswertbarer Phlebogramme wurde bereits im Studienprotokoll antizipiert und bei der Fallzahlschätzung berücksichtigt (2); (3). Die Gründe für fehlende Daten sind: Weigerung des Patienten eine Phlebographie durchführen zu lassen oder durchgeführte Phlebogramme sind nicht auswertbar. Die tatsächlichen Raten fehlender oder nicht auswertbarer Phlebogramme in den Studien entsprachen der angenommenen Rate.

Die fehlenden Daten beeinflussten aus folgenden Gründen nicht die Schlussfolgerungen aus den Wirksamkeitsergebnissen: Das Verzerrungspotenzial wurde minimiert durch die Anwendung der double-dummy Methode. Die Gründe für fehlende Phlebogramme oder nicht auswertbare Phlebogramme waren in den Studien und den Behandlungsgruppen vergleichbar. Der Anteil der Patienten mit fehlenden oder nicht auswertbaren Phlebogrammen war in den Studien und den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Basisdaten der Patienten mit fehlenden Daten waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Aus diesen Gründen wurde eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips bejaht.

Um darüberhinaus die Robustheit der Ergebnisse, insbesondere einen potentiellen Einfluss von fehlenden oder nicht auswertbaren Phlebogrammen auf das Gesamtergebnis zu untersuchen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dazu wurde untersucht, welche Auswirkungen auf den Vergleich der Behandlungsgruppen verschiedene angenommene Ereignisraten der Patienten ohne vorliegendes Phlebogramm in den Behandlungsgruppen haben. Es wurde ein weiter Bereich an angenommenen Szenarien untersucht.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Studie: ADVANCE-2 Endpunkt: schwere VTE + VTE-bezogener Tod**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung der Phlebographien erfolgte durch ein unabhängiges Expertenpanel, die keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit des jeweiligen Patienten hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium:

Es wurden alle Anstrengungen unternommen, um qualitativ hochwertige Phlebogramme von jedem Patienten am Ende der Behandlungszeit zu erhalten. Wie in anderen aktuellen Studien zur VTE-Prophylaxe bei diesem Patientenkollektiv ist mit einer Rate von 30% für fehlende bzw. nicht auswertbare Phlebogramme zu rechnen (47); (48). Eine Rate von 30% fehlender bzw. auswertbarer Phlebogramme wurde bereits im Studienprotokoll antizipiert und bei der Fallzahlschätzung berücksichtigt (2); (3). Die Gründe für fehlende Daten sind: Weigerung des Patienten eine

Phlebographie durchführen zu lassen oder durchgeführte Phlebogramme sind nicht auswertbar. Die tatsächlichen Raten fehlender oder nicht auswertbarer Phlebogramme in den Studien entsprachen der angenommenen Rate.

Die fehlenden Daten beeinflussten aus folgenden Gründen nicht die Schlussfolgerungen aus den Wirksamkeitsergebnissen: Das Verzerrungspotenzial wurde minimiert durch die Anwendung der double-dummy Methode. Die Gründe für fehlende Phlebogramme oder nicht auswertbare Phlebogramme waren in den Studien und den Behandlungsgruppen vergleichbar. Der Anteil der Patienten mit fehlenden oder nicht auswertbaren Phlebogrammen war in den Studien und den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Basisdaten der Patienten mit fehlenden Daten waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Aus diesen Gründen wurde eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips bejaht.

Um darüberhinaus die Robustheit der Ergebnisse, insbesondere einen potentiellen Einfluss von fehlenden oder nicht auswertbaren Phlebogrammen auf das Gesamtergebnis zu untersuchen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dazu wurde untersucht, welche Auswirkungen auf den Vergleich der Behandlungsgruppen verschiedene angenommene Ereignisraten der Patienten ohne vorliegendes Phlebogramm in den Behandlungsgruppen haben. Es wurde ein weiter Bereich an angenommenen Szenarien untersucht.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Studie: ADVANCE-2 Endpunkt: Gesamtmortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung der Phlebographien erfolgte durch ein unabhängiges Expertenpanel, die keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit des jeweiligen Patienten hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium:

Die Analyse der Gesamtmortalität erfolgte in der Population aller randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Studie: ADVANCE-2 Endpunkt: Lungenembolie**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung der Szintigraphie bzw. bildgebenden Verfahren zum Nachweis einer Lungenembolie erfolgte durch ein unabhängiges Expertenpanel, die keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit des jeweiligen Patienten hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium:

Die Analyse der Lungenembolien erfolgte in der Population aller randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Studie: ADVANCE-2 Endpunkt: Alle TVT**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung der Phlebographien erfolgte durch ein unabhängiges Expertenpanel, die keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit des jeweiligen Patienten hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium:

Es wurden alle Anstrengungen unternommen, um qualitativ hochwertige Phlebogramme von jedem Patienten am Ende der Behandlungszeit zu erhalten. Wie in anderen aktuellen Studien zur VTE-Prophylaxe bei diesem Patientenkollektiv ist mit einer Rate von 30% für fehlende bzw. nicht auswertbare Phlebogramme zu rechnen (47); (48). Eine Rate von 30% fehlender bzw. auswertbarer Phlebogramme wurde bereits im Studienprotokoll antizipiert und bei der Fallzahlschätzung berücksichtigt (2); (3). Die Gründe für fehlende Daten sind: Weigerung des Patienten eine

Phlebographie durchführen zu lassen oder durchgeführte Phlebogramme sind nicht auswertbar. Die tatsächlichen Raten fehlender oder nicht auswertbarer Phlebogramme in den Studien entsprachen der angenommenen Rate.

Die fehlenden Daten beeinflussten aus folgenden Gründen nicht die Schlussfolgerungen aus den Wirksamkeitsergebnissen: Das Verzerrungspotenzial wurde minimiert durch die Anwendung der double-dummy Methode. Die Gründe für fehlende Phlebogramme oder nicht auswertbare Phlebogramme waren in den Studien und den Behandlungsgruppen vergleichbar. Der Anteil der Patienten mit fehlenden oder nicht auswertbaren Phlebogrammen war in den Studien und den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Basisdaten der Patienten mit fehlenden Daten waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Aus diesen Gründen wurde eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips bejaht.

Um darüberhinaus die Robustheit der Ergebnisse, insbesondere einen potentiellen Einfluss von fehlenden oder nicht auswertbaren Phlebogrammen auf das Gesamtergebnis zu untersuchen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dazu wurde untersucht, welche Auswirkungen auf den Vergleich der Behandlungsgruppen verschiedene angenommene Ereignisraten der Patienten ohne vorliegendes Phlebogramm in den Behandlungsgruppen haben. Es wurde ein weiter Bereich an angenommenen Szenarien untersucht.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung: -

entfällt -

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Studie: ADVANCE-2 Endpunkt: Schwere TVT

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung der Phlebographien erfolgte durch ein unabhängiges Expertenpanel, die keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit des jeweiligen Patienten hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium:

Es wurden alle Anstrengungen unternommen, um qualitativ hochwertige Phlebogramme von jedem Patienten am Ende der Behandlungszeit zu erhalten. Wie in anderen aktuellen Studien zur VTE-Prophylaxe bei diesem Patientenkollektiv ist mit einer Rate von 30% für fehlende bzw. nicht auswertbare Phlebogramme zu rechnen (47); (48). Eine Rate von 30% fehlender bzw. auswertbarer Phlebogramme wurde bereits im Studienprotokoll antizipiert und bei der Fallzahlschätzung berücksichtigt (2); (3). Die Gründe für fehlende Daten sind: Weigerung des Patienten eine Phlebographie durchführen zu lassen oder durchgeführte Phlebogramme sind nicht auswertbar. Die tatsächlichen Raten fehlender oder nicht auswertbarer Phlebogramme in den Studien entsprachen der angenommenen Rate.

Die fehlenden Daten beeinflussten aus folgenden Gründen nicht die Schlussfolgerungen aus den Wirksamkeitsergebnissen: Das Verzerrungspotenzial wurde minimiert durch die Anwendung der double-dummy Methode. Die Gründe für fehlende Phlebogramme oder nicht auswertbare Phlebogramme waren in den Studien und den Behandlungsgruppen vergleichbar. Der Anteil der Patienten mit fehlenden oder nicht auswertbaren Phlebogrammen war in den Studien und den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Basisdaten der Patienten mit fehlenden Daten waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Aus diesen Gründen wurde eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips bejaht.

Um darüberhinaus die Robustheit der Ergebnisse, insbesondere einen potentiellen Einfluss von fehlenden oder nicht auswertbaren Phlebogrammen auf das Gesamtergebnis zu untersuchen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dazu wurde untersucht, welche Auswirkungen auf den Vergleich der Behandlungsgruppen verschiedene angenommene Ereignisraten der Patienten ohne vorliegendes Phlebogramm in den Behandlungsgruppen haben. Es wurde ein weiter Bereich an angenommenen Szenarien untersucht.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

3. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Studie: ADVANCE-2 Endpunkt: Größere Blutungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung Größerer Blutungen erfolgte verblindet unter objektiv nachvollziehbaren Kriterien von einem unabhängigen Expertenpanel, die keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit des jeweiligen Patienten hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium:

Die Analyse der größeren Blutungen erfolgte in der Sicherheits-Population aller Patienten, die die Therapie erhalten haben.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Studie: ADVANCE-2 Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung der Phlebographien erfolgte durch ein unabhängiges Expertenpanel, die keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit des jeweiligen Patienten hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium:

Die Analyse der SAE erfolgte in der Sicherheits-Population aller Patienten, die die Therapie erhalten haben.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Studie: ADVANCE-2 Endpunkt: Abbruch der Medikation wegen AE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium:

Die Analyse der AE, die zum Abbruch der Medikation geführt haben, erfolgte in der Sicherheits-Population aller Patienten, die die Therapie erhalten haben.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Studie: ADVANCE-2 Endpunkt: Alle unerwünschten Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung der Phlebographien erfolgte durch ein unabhängiges Expertenpanel, die keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit des jeweiligen Patienten hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium:

Die Analyse der AE erfolgte in der Sicherheits-Population aller Patienten, die die Therapie erhalten haben.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

- entfällt -
