

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung eines im November 2012 neu zugelassenen Anwendungsgebiets des Wirkstoffs Apixaban gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.12.2012 übermittelt.

#### Fragestellung

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das folgende neue Anwendungsgebiet von Apixaban: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter  $\geq 75$  Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse  $\geq$  II).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA für folgende 2 Populationen getrennt wie folgt festgelegt:

- Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) geeignet sind (VKA-Population): VKA (Warfarin oder Phenprocoumon)
- Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten nicht geeignet sind (ASS-Population): Acetylsalicylsäure (ASS)

Der pU folgt in seinem Dossier der Festlegung des G-BA. Ein Ziel des vorliegenden Berichts ist damit die Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban im Vergleich zu VKA (Phenprocoumon oder Warfarin) bei Patienten, die für eine Therapie mit VKA geeignet sind, in der Indikation NVAF mit einem oder mehreren Risikofaktoren. Ein weiteres Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban im Vergleich zu ASS (in zugelassener Dosierung von 50 mg bis 250 mg täglich) bei Patienten, die für eine Therapie mit VKA ungeeignet sind, in der Indikation NVAF mit einem oder mehreren Risikofaktoren.

Die Bewertung erfolgte auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT) mit einer Mindeststudiendauer von 6 Monaten. Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden herangezogen:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität

- Schlaganfälle (verschiedene Operationalisierungen, inklusive zur Behinderung führender Schlaganfälle)
- systemische Embolie
- Myokardinfarkt
- transitorische ischämische Attacke (TIA)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - Blutungen
    - Kombination: größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen
    - größere Blutungen (intrakranielle und extrakranielle größere Blutungen)
    - klinisch relevante nicht größere Blutungen
  - Gesamtrate UE
  - Gesamtrate SUE
  - Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch geführt haben
- Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen
  - Kombination: Schlaganfall, systemische Embolie, größere Blutungen oder Mortalität

Zum Endpunkt „Schlaganfall“ lagen in beiden Studien verschiedene Operationalisierungen vor. Sie umfassten Schlaganfälle ischämischer, hämorrhagischer oder unbekannter Ursache sowie Kombinationen hieraus. Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse zu allen Operationalisierungen dargestellt und primär die alle Ursachen umfassende Operationalisierung herangezogen.

Auch zum Komplex „Blutungen“ lagen in beiden Studien verschiedene Operationalisierungen vor. Diese umfassten Blutungen unterschiedlichen Schweregrads (größere und nicht größere Blutungen). Da unter größeren Blutungen auch hämorrhagische Schlaganfälle erfasst wurden und damit eine Überlappung mit dem Endpunkt Schlaganfall bestand, wurden zur Interpretation des Endpunkts größere Blutungen, insbesondere die extrakraniellen Blutungen, herangezogen.

### **Ergebnisse VKA-Population**

In die Bewertung wurde eine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) eingeschlossen (ARISTOTLE). In dieser Studie wurde Apixaban mit Warfarin verglichen. Das Verzerrungspotenzial der ARISTOTLE-Studie war sowohl auf Studienebene als auch für alle betrachteten Endpunkte, zu denen Daten aus der Studie vorlagen, niedrig.

Die Ergebnisse dieser Studie wiesen jedoch auf eine Heterogenität der eingeschlossenen Länder (auch innerhalb Europas) bezüglich der Qualität der VKA-Behandlung hin. Bei Auswertung der Ergebnisse zur ARISTOTLE-Studie in Abhängigkeit vom Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 bis 3,0 (TTR) zeigten sich Interaktionen für einige der betrachteten Endpunkte (z. B.  $p = 0,021$  für den kombinierten Endpunkt größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen). Es ist zu vermuten, dass das Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Ziel-INR-Bereich (TTR) das Ergebnis beeinflusst. Die TTR stellt jedoch kein Baseline-Merkmal dar und ergab sich erst im Studienverlauf. Es ist also auch möglich, dass die TTR durch das Therapieergebnis (z. B. das Auftreten von Blutungen) selbst beeinflusst wurde, weshalb die TTR als subgruppenbildendes Merkmal weniger geeignet ist. Auch Patientencharakteristika (z. B. Blutungsrisiko) können die VKA-Behandlung und damit die TTR beeinflusst haben. Insgesamt ist nicht abschließend sicher, ob mit der TTR allein durch die Qualität der VKA-Behandlung bedingte Unterschiede abgebildet sind. Damit bleibt aufgrund der länderspezifisch heterogenen Therapieergebnisse unklar, inwieweit die Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie den Effekt einer Apixaban-Therapie in Deutschland adäquat abbilden. Entsprechend dieser Unsicherheit ist die ARISTOTLE-Studie trotz ausreichender Größe und methodischer Güte nicht für die Ableitung eines Belegs zum Zusatznutzen von Apixaban geeignet, sondern lediglich zur Ableitung von Hinweisen.

### ***Gesamtmortalität***

Unter einer Behandlung mit Apixaban verstarben weniger Patienten (6,6 %) als unter einer Behandlung mit Warfarin (7,4 %). Das Ergebnis war statistisch signifikant (HR 0,89 [0,80; 1,00];  $p = 0,047$ ).

Für das Merkmal Alter ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ( $p = 0,116$ ). Bei Patienten mit Alter  $< 65$  Jahre unterschieden sich die Anteile von verstorbenen Patienten zwischen Apixaban und Warfarin nicht maßgeblich, die Effektrichtung unterschied sich jedoch von der der Gesamtpopulation (HR 1,07 [0,84; 1,35]). Bei Patienten mit Alter  $\geq 65$  Jahre traten Todesfälle unter Warfarin (8,4 %) statistisch signifikant häufiger auf als unter Behandlung mit Apixaban (7,2 %; HR 0,85 [0,72; 0,99]).

Auch für das Merkmal Gewicht ( $\leq 60$  kg vs.  $> 60$  kg) ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ( $p = 0,067$ ). Diese Effektmodifikation beeinflusste die Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Apixaban jedoch nicht.

### ***Morbidität***

#### ***Schlaganfall***

Unter einer Behandlung mit Apixaban erlitten statistisch signifikant weniger Patienten einen Schlaganfall (2,2 %) als unter einer Behandlung mit Warfarin (2,8 %; HR 0,79 [0,65; 0,95]). Bei Betrachtung der Ursachen (ischämisch, hämorrhagisch, unbekannte Ursache) zeigte sich, dass die meisten Ereignisse ischämischer Ursache waren (276 von 449 Patienten mit Ereignis

[61 %]). Zudem ist der Unterschied zugunsten von Apixaban im Wesentlichen durch die geringere Rate hämorrhagischer Schlaganfälle bedingt (40 (0,4 %) vs. 78 (0,9 %) Patienten mit Ereignis; HR 0,51 [0,35; 0,75];  $p < 0,001$ ). Bei ischämischen Schlaganfällen zeigte sich kein auffälliger numerischer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (1,5 % vs. 1,5 %). Das Ergebnis für den kombinierten Endpunkt „Schlaganfall (ischämisch oder unbekannter Ursache)“ war nicht statistisch signifikant (HR 0,92 [0,74; 1,13];  $p = 0,422$ ). Das Ergebnis zum Endpunkt „Zur Behinderung führender Schlaganfall“, der zur Bewertung der Schwere der Schlaganfälle herangezogen werden kann, war nicht statistisch signifikant (54 (0,6 %) vs. 64 (0,7 %) Patienten mit Ereignis; HR 0,84 [0,58; 1,20]).

Für den Endpunkt Schlaganfall (alle Ursachen) ergab sich für das Merkmal „Alter“ ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ( $p = 0,062$ ). Bei Patienten mit Alter  $< 65$  Jahre unterschieden sich die Anteile von Patienten mit Schlaganfall zwischen Apixaban und Warfarin nicht maßgeblich, die Effektrichtung unterschied sich jedoch von der der Gesamtpopulation (HR 1,22 [0,80; 1,85]). Bei Patienten mit Alter  $\geq 65$  Jahre traten Schlaganfälle unter Warfarin (3,3 %) statistisch signifikant häufiger auf als unter Behandlung mit Apixaban (2,4 %; HR 0,70 [0,57; 0,87]).

#### *Systemische Embolie, Myokardinfarkt, TIA*

Für die weiteren Morbiditätsendpunkte systemische Embolie (SE), Myokardinfarkt und TIA war das Ergebnis jeweils nicht statistisch signifikant. Für SE und Myokardinfarkt zeigten sich für die Merkmale Alter und Gewicht jeweils Hinweise auf Effektmodifikation, die jedoch keinen Einfluss auf die Aussage zu diesen Endpunkten hatten.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ARISTOTLE nicht erhoben. Es lagen daher keine verwertbaren Daten zu diesem Endpunkt vor.

#### *Nebenwirkungen – Blutungsereignisse*

Sowohl größere Blutungen (3,6 % vs. 5,1 %; HR 0,69 [0,60; 0,80]) als auch klinisch relevante nicht größere Blutungen (3,5 % vs. 4,9 %; HR 0,70 [0,60; 0,80]) traten unter Apixaban seltener als unter Warfarin auf. Das Ergebnis war jeweils statistisch signifikant, und dies galt entsprechend auch für den kombinierten Endpunkt aus größeren und klinisch relevanten nicht größeren Blutungen (6,8 % vs. 9,7 %; HR 0,68 [0,61; 0,75]). Aus den Informationen zur Lokalisation der größeren Blutungen geht hervor, dass der Großteil der Blutungen extrakraniell auftrat (615 von 789 Patienten mit Ereignis [78 %]). Der Vorteil von Apixaban zeigte sich jedoch sowohl bei intrakraniellen größeren Blutungen (HR 0,42 [0,30; 0,58]) als auch bei extrakraniellen größeren Blutungen (HR 0,79 [0,68; 0,93]).

Für die verschiedenen Endpunkte zum Komplex Blutungen zeigten sich für einzelne Merkmale Hinweise auf oder Belege für eine Effektmodifikation, deren Bedeutung jedoch nicht in allen Fällen interpretierbar war. Für keins der Merkmale zeigte sich eine konsistente Effektmodifikation über alle Blutungsendpunkte hinweg. Als einzige für die

Gesamtbewertung relevante Effektmodifikation verblieb beim kombinierten Blutungsendpunkt ein Beleg für eine Effektmodifikation ( $p = 0,029$ ) durch das Merkmal geografische Region. Solche Blutungsereignisse traten in allen Regionen unter Behandlung mit Warfarin häufiger auf als unter Behandlung mit Apixaban. Das Ergebnis war für alle Regionen statistisch signifikant. Dabei war der Effekt in Asien/Pazifik am stärksten und in Nordamerika am schwächsten ausgeprägt. Der Effekt war in Europa (HR 0,74 [0,62; 0,88]) etwas geringer ausgeprägt als in der Gesamtpopulation (HR 0,68 [0,61; 0,753]).

### ***Sonstige Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen***

Bei der Gesamtrate UE, der Gesamtrate SUE und bei Therapieabbrüchen wegen UE zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Apixaban. Jedoch wurden dabei jeweils auch Daten zu bereits spezifisch erhobenen Endpunkten (z. B. ischämische Schlaganfälle) erfasst. Weder im Dossier des pU noch in den Studienberichten lagen Ergebnisse zu UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE vor, bei denen solche Ereignisse, die durch andere Endpunkte bereits abgedeckt sind, nicht berücksichtigt wurden. Aus den Ereignisraten zu den spezifisch erhobenen Endpunkten und den Endpunkten UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE ging hervor, dass für alle 3 Endpunkte Szenarien denkbar sind, in denen statistisch signifikante Effekte lediglich durch die Miterfassung dieser Endpunkte resultieren und sich ohne Erfassung solcher Ereignisse sogar die Effektrichtung umkehren könnte. Dies könnte in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu einer Verfälschung der Nutzen-Schaden-Abwägung führen. Da die jeweiligen Effektgrößen nicht abschätzbar sind, wenn Patienten mit Ereignissen zu bereits erhobenen Endpunkten unberücksichtigt bleiben und damit nur tatsächliche Nebenwirkungen der Behandlungen in die Effektschätzer eingehen, wurden diese Endpunkte nicht weiter betrachtet.

### ***Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen***

#### ***Kombinierter Endpunkt Schlaganfall, SE, größere Blutungen oder Mortalität***

Mit dem kombinierten Endpunkt aus Schlaganfällen, SE, größeren Blutungen und Mortalität kann die Nutzen-Schaden-Abwägung unterstützt werden, da in diesem Endpunkt die für das Therapiegebiet wesentlichen schweren oder tödlichen Ereignisse enthalten sind. Kongruent zu den Ergebnissen in einigen der einzelnen Endpunkte (außer SE) zeigte sich auch in diesem kombinierten Endpunkt ein Vorteil von Apixaban gegenüber Warfarin (11,1 % vs. 12,9 %; HR 0,85 [0,78; 0,92]). Das Ergebnis war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Für das Merkmal Alter ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation ( $p = 0,042$ ). Bei Patienten mit Alter  $< 65$  Jahre unterschieden sich die Anteile von Patienten mit Ereignis zwischen Apixaban und Warfarin nicht maßgeblich, die Effektrichtung unterschied sich jedoch von der der Gesamtpopulation (HR 1,05 [0,87; 1,26]). Bei Patienten mit Alter  $\geq 65$  Jahre traten Ereignisse des kombinierten Endpunkts unter Warfarin (15,0 %) statistisch signifikant häufiger auf als unter Behandlung mit Apixaban (12,2 %; HR 0,80 [0,73; 0,88]).

### **Ergebnisse ASS-Population**

In die Bewertung wurde eine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) eingeschlossen (AVERROES). In dieser Studie wurde Apixaban mit ASS verglichen. ASS wurde mit 81 bis 324 mg täglich dosiert. Ca. 7 % der Patienten waren für eine ASS-Dosis außerhalb der Zulassung (50 mg bis 250 mg) vorgesehen. Demnach hat der pU separate Auswertungen für die zulassungskonform behandelten Patienten vorgelegt. Diese wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Für das Merkmal ASS-Dosis zeigten sich in der AVERROES-Studie Effektmodifikationen u. a. bei den Endpunkten Gesamtmortalität, größere Blutungen und dem kombinierten Endpunkt aus Schlaganfällen, SE, größeren Blutungen und Mortalität. Die Interpretation der Ergebnisse zum Merkmal ASS-Dosis ist allerdings schwierig, da die ASS-Dosis zum einen ein Merkmal für das Komplikationsrisiko (z. B. für das Risiko von Blutungen) sein kann, da die Studienärzte die Dosis ggf. je nach Risiko für Blutungen oder Folgekomplikationen oder auch nach lokalen Gewohnheiten gewählt haben. Zum anderen kann die ASS-Dosis direkt das Therapieergebnis der Vergleichsgruppe beeinflussen, da in dieser (und nur in dieser) die gewählte ASS-Dosis auch eingesetzt wird. Da abschließend keine ausreichende Abgrenzung von Patientengruppen bezüglich der geplanten ASS-Dosis möglich ist (insbesondere auch nicht für zukünftige Therapieentscheidungen), werden die Ergebnisse zum Effektmodifikator ASS-Dosis nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Die Aussagesicherheit der AVERROES-Studie für die vorliegende Nutzenbewertung ist jedoch verringert, da unklar ist, ob die Ergebnisse allgemein auf mit ASS behandelte Patienten jeglichen Komplikationsrisikos übertragen werden können.

Innerhalb der AVERROES-Studie wurde zwischen Patienten, bei denen die fehlende Eignung für eine VKA-Therapie nachgewiesen wurde, und solchen, bei denen dies nur erwartet wurde, unterschieden. Dies stellt die Aussagekraft der AVERROES-Studie nicht grundsätzlich infrage. In der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte jedoch eine Betrachtung des Merkmals VKA-Eignung über die Subgruppen „ungeeignet für VKA-Therapie (erwartet vs. nachgewiesen)“.

Das Verzerrungspotenzial der AVERROES-Studie war sowohl auf Studienebene als auch für alle betrachteten Endpunkte, zu denen Daten aus der Studie vorlagen, niedrig. Insgesamt war die AVERROES-Studie dazu geeignet, Hinweise auf einen Zusatznutzen abzuleiten.

### ***Mortalität***

Das Ergebnis zum Endpunkt Gesamtmortalität war nicht statistisch signifikant (HR 0,83 [0,65; 1,08];  $p = 0,161$ ).

Für das Merkmal Alter zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ( $p = 0,082$ ). Bei Patienten mit Alter  $< 65$  Jahre unterschieden sich die Anteile verstorbener Patienten zwischen Apixaban und ASS nicht maßgeblich, die Effektrichtung unterschied sich jedoch von der der Gesamtpopulation (HR 1,75 [0,88; 3,48]). Bei Patienten mit Alter  $\geq 65$  Jahre traten Todesfälle

unter ASS (6,6 %) statistisch signifikant häufiger auf als unter Behandlung mit Apixaban (4,8 %; HR 0,75 [0,57; 0,996]).

### ***Morbidität***

#### *Schlaganfall*

Unter einer Behandlung mit Apixaban erlitten statistisch signifikant weniger Patienten einen Schlaganfall als unter einer Behandlung mit ASS (1,9 % vs. 3,8 %; HR 0,49 [0,35; 0,69];  $p < 0,001$ ). Bei Betrachtung der Ursachen (ischämisch, hämorrhagisch, unbekannte Ursache) zeigte sich, dass die meisten Ereignisse ischämischer Ursache waren (112 von 148 Patienten mit Ereignis [76 %]). Zudem war der Unterschied zugunsten von Apixaban im Wesentlichen durch die geringere Rate ischämischer Schlaganfälle bedingt (1,2% vs. 3,1%; HR 0,38 [0,25; 0,58]). Bei hämorrhagischen Schlaganfällen zeigte sich zwar ein numerischer Unterschied zugunsten von Apixaban, insgesamt erlitten jedoch nur wenige Patienten ein Ereignis, und das Ergebnis war nicht statistisch signifikant (0,2 % vs. 0,4 %; HR 0,67 [0,24; 1,88]). Das Ergebnis zum Endpunkt „Zur Behinderung führender Schlaganfall“, der zur Bewertung der Schwere der Schlaganfälle herangezogen werden kann, war ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Apixaban (0,7 % vs. 2,0 %; HR 0,34 [0,20; 0,58]).

Beim Endpunkt Schlaganfälle (alle Ursachen) zeigte sich für das Merkmal „ungeeignet für VKA-Therapie“ ein Hinweis ( $p = 0,151$ ) auf eine Effektmodifikation. In beiden Subgruppen (nachgewiesen bzw. erwartet ungeeignet für VKA-Therapie) traten unter Apixaban statistisch signifikant weniger Schlaganfälle auf als unter ASS. Der Effekt war bei Patienten aus der Subgruppe „nachgewiesen“ (HR 0,36 [0,20; 0,63]) stärker ausgeprägt als bei Patienten aus der Subgruppe „erwartet“ (HR 0,60 [0,39; 0,93]).

#### *Systemische Embolie*

Für den Endpunkt SE zeigte sich ein Vorteil von Apixaban gegenüber ASS. Das Ergebnis war statistisch signifikant (2 (0,1 %) vs. 13 (0,5 %); HR 0,15 [0,04; 0,68];  $p = 0,014$ ).

#### *Myokardinfarkt*

Der Anteil von Patienten mit einem Myokardinfarkt unterschied sich nicht maßgeblich zwischen der Apixaban- und der ASS-Gruppe (0,9 % vs. 0,9 %; HR 0,96 [0,54; 1,70];  $p = 0,892$ ).

#### *Transitorische ischämische Attacke (TIA)*

Der Endpunkt TIA wurde nicht als separater Endpunkt in der Studie AVERROES prädefiniert und vom pU nicht als patientenrelevanter Endpunkt in die Bewertung von Apixaban eingeschlossen. Da zum Endpunkt TIA im Dossier des pU keine Daten für die ASS-Population  $\leq 250$  mg vorlagen, war eine Bewertung im Rahmen dieser Nutzenbewertung nicht möglich.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie AVERROES nicht erhoben. Entsprechend lagen keine verwertbaren Daten zu diesem Endpunkt vor.

### *Nebenwirkungen – Blutungsereignisse*

Sowohl größere Blutungen (1,6 % vs. 1,0 %; HR 1,54 [0,95; 2,50];  $p = 0,080$ ) als auch klinisch relevante nicht größere Blutungen (3,3 % vs. 2,5 %; HR 1,32 [0,95; 1,82];  $p = 0,095$ ) traten unter Apixaban häufiger als unter ASS auf. Das Ergebnis der Einzelendpunkte war allerdings jeweils nicht statistisch signifikant, das Ergebnis des kombinierten Endpunkts aus größeren und klinisch relevanten nicht größeren Blutungen war im Gegensatz dazu statistisch signifikant (4,8 % vs. 3,5 %; HR 1,38 [1,05; 1,81];  $p = 0,019$ ). Aus den Informationen zur Lokalisation der größeren Blutungen ging hervor, dass etwa 2 Drittel aller größeren Blutungen extrakraniell auftraten. Das Ergebnis für extrakranielle größere Blutungen war statistisch signifikant zuungunsten von Apixaban (1,2 % vs. 0,6 %; HR 1,92 [1,05; 3,51];  $p = 0,034$ ).

Für 3 der 4 Endpunkte zum Komplex Blutungen zeigte sich für das Merkmale Schweregrad (gemessen am CHADS<sub>2</sub>-Score) ein Hinweis auf oder ein Beleg für eine Effektmodifikation. Durchgängig zeigte sich, dass bei Patienten mit höchstens einem Risikofaktor (CHADS<sub>2</sub>-Score  $\leq 1$ ) kein erhöhtes Blutungsrisiko unter Apixaban gegeben war. Bei Patienten mit einem CHADS<sub>2</sub>-Score  $> 1$  zeigte sich hingegen durchweg ein erhöhtes Blutungsrisiko unter Apixaban. Die Ausnahme bildete der Endpunkt größere Blutungen insgesamt, der allerdings auch hämorrhagische Schlaganfälle umfasste.

### *Sonstige Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen*

Bei der Gesamtrate UE, der Gesamtrate SUE und bei Therapieabbrüchen wegen UE zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Apixaban. Jedoch wurden dabei jeweils auch Daten zu bereits spezifisch erhobenen Endpunkten (z. B. ischämische Schlaganfälle) erfasst. Weder im Dossier des pU noch in den Studienberichten lagen Ergebnisse zu UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE vor, bei denen solche Ereignisse die durch andere Endpunkte bereits abgedeckt sind, nicht berücksichtigt wurden. Aus den Ereignisraten zu den spezifisch erhobenen Endpunkten ging hervor, dass für die beiden Endpunkte UE und Therapieabbrüchen wegen UE Szenarien denkbar sind, in denen statistisch signifikante Effekte lediglich durch die Miterfassung dieser Endpunkte bedingt sind. Es gibt allerdings im Gegensatz zur VKA-Population keinen Anhalt dafür, dass sich die Effektrichtung umdrehen könnte, wenn solche Endpunkte nicht miterfasst werden. Für den dritten Endpunkt SUE lag sogar die absolute Risikodifferenz mit 5,2 % deutlich oberhalb der addierten Risikodifferenz für Schlaganfälle und SE von 2,3 %. Bei Betrachtung der einzelnen Organklassen (SOC; Daten lagen nur für die Gesamtpopulation der Studie vor) fiel jedoch auf, dass lediglich im Bereich „nervous system disorders“ ein auffälliger Unterschied zugunsten von Apixaban vorlag. Dieser wiederum war praktisch ausschließlich durch einen Vorteil in den preferred terms „ischaemic stroke“, „cerebrovascular accident“ und „transient ischaemic attack“



bedingt. Der Vorteil von Apixaban im Bereich SUE erscheint daher ausreichend sicher durch den Endpunkt „Schlaganfälle“ abgebildet zu werden.

### ***Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen***

#### ***Kombinierter Endpunkt Schlaganfall, SE, größere Blutungen oder Mortalität***

Mit dem kombinierten Endpunkt aus Schlaganfällen, SE, größeren Blutungen und Mortalität kann die Nutzen-Schaden-Abwägung unterstützt werden, da in diesem Endpunkt die für das Therapiegebiet wesentlichen schweren oder tödlichen Ereignisse enthalten sind. Das Ergebnis für den kombinierten Endpunkt war statistisch signifikant zugunsten von Apixaban (6,4 % vs. 8,7 %; HR 0,73 [0,60; 0,89];  $p = 0,002$ ). Dieses Ergebnis ist kongruent mit den in den einzelnen Endpunkten beobachteten Ergebnissen, da bei diesen absolut mehr Ereignisse unter Apixaban verhindert wurden (Mortalität, SE, Schlaganfälle) als auftraten (Blutungen).

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, VKA-Population**

#### ***Alter < 65 Jahre***

In der Gesamtschau verbleibt für Patienten der VKA-Population mit Alter < 65 Jahre ein positives Ergebnis mit Ergebnissicherheit „Hinweis“ zugunsten von Apixaban im Komplex Blutungen. Dieser Vorteil zeigt sich für größere als auch für klinisch relevante nicht größere Blutungen. Das Ausmaß liegt bei Betrachtung des kombinierten Blutungsendpunkts bei „beträchtlich“, bei Betrachtung der extrakraniellen größeren Blutungen jedoch bei gering. Der Vorteil im Komplex Blutungen spiegelt sich nicht im kombinierten Endpunkt aus Schlaganfall, SE, größeren Blutungen oder Mortalität wider. Numerisch traten bei diesem Endpunkt wie auch beim Endpunkt Gesamtmortalität sogar bei Patienten unter 65 Jahren mehr Ereignisse unter Apixaban auf. Darüber hinaus ist aufgrund fehlender Daten unklar, ob andere UE als Blutungen häufiger oder seltener unter Apixaban auftreten.

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten der VKA-Population mit Alter < 65 Jahre kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber Warfarin.

Dies weicht von der Feststellung des pU ab, der für die gesamte VKA-Population einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

#### ***Alter ≥ 65 Jahre***

In der Gesamtschau verbleiben für Patienten der VKA-Population mit Alter ≥ 65 Jahre durchweg positive Ergebnisse gleicher Ergebnissicherheit (Hinweis) zugunsten von Apixaban. Für den Endpunkt Gesamtmortalität ist das Ausmaß gering, für den Komplex Blutungen gering bis beträchtlich. Für den kombinierten Endpunkt Schlaganfälle, SE, größere Blutung und Mortalität ist das Ausmaß beträchtlich. Dem steht zwar gegenüber, dass zu UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE aussagekräftige Daten fehlen. Es erscheint jedoch aufgrund der konsistent positiven Ergebnisse zur Mortalität und zu Blutungen in dieser Patientengruppe nicht angebracht, deshalb das Ausmaß des Zusatznutzens für Apixaban herabzusetzen.

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten der VKA-Population mit Alter  $\geq 65$  Jahren ein Hinweis für einen Zusatznutzen (Ausmaß: beträchtlich) von Apixaban gegenüber Warfarin.

Dies weicht von der Feststellung des pU ab, der für die gesamte VKA-Population einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, ASS-Population**

In der Gesamtschau verbleiben bei Betrachtung der Gesamtpopulation für die Endpunkte Schlaganfall und SE Hinweise auf einen Zusatznutzen, jeweils mit dem Ausmaß beträchtlich. Dem steht ein Hinweis für einen größeren Schaden mit dem Ausmaß gering gegenüber (vorrangig nicht größere Blutungen). Da sich auch im kombinierten Endpunkt aus Schlaganfällen, SE, größeren Blutungen oder Mortalität ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ergibt, erscheint es jedoch nicht sachgerecht, deshalb das Ausmaß von beträchtlich auf gering herabzustufen. Insgesamt ergibt sich damit bei Betrachtung der Gesamtpopulation ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Apixaban gegenüber ASS.

Keine der identifizierten Effektmodifikationen (Merkmale Eignung für VKA-Therapie, Alter und Schweregrad [gemessen am CHADS<sub>2</sub>-Score]) führt zu einer von der Gesamtpopulation abweichenden Gesamtabwägung.

Zusammenfassend ergibt sich für die ASS-Population ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich mit ASS.

Dies weicht von der Feststellung des pU ab, der für die gesamte ASS-Population einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

### **Zusammenfassung der Aussagen zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend ergeben sich folgende Aussagen zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

- VKA-Population: Apixaban vs. Vitamin-K-Antagonist
  - Alter  $< 65$  Jahre: kein Beleg für einen Zusatznutzen
  - Alter  $\geq 65$  Jahre: Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
- ASS-Population: Apixaban vs. ASS
  - gesamte Zielpopulation: Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich

Die Gesamtaussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens basieren auf der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Ausmaße des Zusatznutzens.

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