



über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Apixaban

Vom 7. Juni 2012

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Verfahrensablauf	9
4.	Beschluss	11
5.	Anhang	20
5.1	Veröffentlichung im Bunderanzeiger	20
B.	Bewertungsverfahren.....	27
1.	Bewertungsgrundlagen.....	27
2.	Bewertungsentscheidung	27
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	27
2.2	Nutzenbewertung	29
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	29
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	31
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31
2.2.4	Therapiekosten	31
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	33
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	34
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	36
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	37
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	37
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	38
5.1	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH Co. KGaA.....	38
5.2	Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.....	88
5.3	Stellungnahme Sanofi Aventis GmbH	109

5.4	Stellungnahme Bayer Vital GmbH.....	113
5.5	Stellungnahme Boehringer Ingelheim GmbH & Co.	127
5.6	Stellungnahme Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.	136
5.7	Stellungnahme Novartis Pharma GmbH.	140
5.8	Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.....	147
5.9	Stellungnahme Verband der forschenden Arzneimittelhersteller	152
D.	Anlagen	161
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	161
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	190

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Abs. 1 und 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 14. Dezember 2011 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2012 auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Apixaban nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen nach elektiven Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen sind diejenigen niedermolekularen Heparine, die für diese Indikation zugelassen sind (z.B. Enoxaparin). Die Wirkstoffe sollen in den für den Schweregrad zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert werden.

Begründung:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Dementsprechend wurden diese Kriterien bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Wirkstoff Apixaban angewendet. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

1. Für die Indikation der peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen nach elektiven Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen können Antikoagulantien eingesetzt werden, die zur Prophylaxe tiefer Venenthrombosen nach größeren orthopädischen Operationen zugelassen sind. Somit sind unfraktionierte Heparine, Vitamin-K-Antagonisten, direkte Thrombininhibitoren, direkte Inhibitoren des Gerinnungsfaktors Xa und Arzneimittel aus der Wirkstoffklasse der niedermolekularen Heparine (NMH) für das oben genannte Anwendungsgebiet indiziert. Aus der Wirkstoffklasse der NMH haben Tinzaparin und Reviparin die Zulassung nur für Patienten mit niedrigem oder mittlerem thromboembolischem Risiko und kommen deshalb für den Einsatz nach Knie- und Hüftgelenkersatzoperationen und folglich als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
2. Die nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen umfassen die Anwendung von abgestuften Kompressionsstrümpfen. Diese haben jedoch keine Empfehlung als alleinige Therapieform. Folglich kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
3. Bezogen auf das Anwendungsgebiet liegt bislang keine Bewertung des G-BA zum patientenrelevanten Nutzen für bestimmte Arzneimittel vor.

4. In der Gesamtsicht wird die Evidenzlage für die niedermolekularen Heparine im Vergleich zu den anderen in Frage kommenden Wirkstoffklassen als am besten eingeschätzt. Für niedermolekulare Heparine liegen als einzige Wirkstoffklasse zu allen anderen Wirkstoffklassen direkt vergleichende Studien vor, sowohl zu unfraktionierten Heparinen, Vitamin-K-Antagonisten, direkten Thrombininhibitoren als auch Faktor Xa – Inhibitoren. Eine Überlegenheit dieser Wirkstoffklasse konnte gegenüber Vitamin K-Antagonisten und unfraktionierten Heparinen gezeigt werden während gegenüber direkten Thrombininhibitoren weder eine Überlegenheit noch eine Unterlegenheit festgestellt werden konnte. Aufgrund den im Vergleich zu den niedermolekularen Heparinen fehlenden Langzeiterfahrungen in der Anwendung von Faktor Xa-Inhibitoren, werden die niedermolekularen Heparine als geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.
5. Die NMH sind von der Festbetragsregelung umfasst und sind somit als wirtschaftlich anzusehen.

2.2 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Nutzenbewertung des IQWiG für Apixaban (vgl. IQWiG Nutzenbewertung A11-03 vom 12.03.2012) wurden die Studienergebnisse der Einzelstudien ADVANCE-2 (Kniegelenksersatzoperation) und ADVANCE-3 (Hüftgelenksersatzoperation) primär im Rahmen von Meta-Analysen zusammengefasst. Für die beiden Indikationen wurden getrennte Aussagen getroffen, sofern die Meta-Analysen heterogen waren.

Der G-BA erachtet demgegenüber jedoch eine Auswertung der Einzelstudien aus medizinischen Erwägungen als sachgerechter, da sich die Studien in Behandlungsdauer, in den beiden Indikationen Knie- und Hüftgelenksersatz, in den entsprechenden Operationsmethoden und den damit verbundenen Risiken für die Patienten maßgeblich voneinander unterscheiden.

So unterschieden sich die eingesetzten Operationsmethoden hinsichtlich der Verwendung einer Blutsperre (Tourniquets) und des Einsatzes von Knochenzement: In der ADVANCE-2-Studie kamen bei ca 10% der Patienten Tourniquets und bei ca 95 % der Patienten Knochenzement zum Einsatz, dem gegenüber kamen bei der ADVANCE-3 Studie bei weniger als 0,1 % der Patienten Tourniquets und bei ca 28 % der Patienten Knochenzement zum Einsatz. Die oben genannten Parameter stellen jeweils unabhängige Risikofaktoren für Thromboembolien dar und könnten in einer Metaanalyse zu Ergebnisverzerrungen in den Einzelindikationen führen. Aufgrund dessen hat der G-BA bei seiner Entscheidung zum Zusatznutzen von Apixaban die Studienergebnisse zu den Anwendungsgebieten elektive Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen auf Basis der Einzelstudienauswertungen separat betrachtet.

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien beinhalteten jeweils eine Behandlungs- und eine Nachbeobachtungsperiode. Am Ende der Behandlungsperiode wurde entsprechend dem Studienprotokoll eine obligatorische Phlebographie durchgeführt. Die aufgrund der Phlebographie diagnostizierten asymptomatischen tiefen Venenthrombosen indizierten eine im Ermessen des Arztes liegende therapeutische Antikoagulation. Diese therapeutischen Behandlungen mit Antikoagulanzen in der Nachbeobachtungsperiode führen potentiell zu Verzerrungen der Studienergebnisse für die Gesamtperiode, da die therapeutische Antikoagulation bei den betroffenen Patienten genau die (positiven und negativen) Effekte beeinflusst, die der medizinische Grund für die prophylaktische Behandlung mit Antikoagulanzen in niedrigerer Dosierung sind. Dem Sachverhalt der möglichen Ergebnisverzerrung wird Rechnung getragen, indem durch den G-BA die Behandlungs- und Gesamtperioden, insbesondere für die ADVANCE-2-Studie, hinsichtlich der Endpunkte differenziert betrachtet und bewertet wurden. Insbesondere in der ADVANCE-2-Studie war der Anteil der Patienten mit einer möglichen therapeutischen Antikoagulation nach phlebografischer Erkennung einer asymptomatischen tiefen Venenthrombose hoch, und zwar bei 14,6 % im Verum-Arm und bei 24,4 % im Kontroll-Arm. Dagegen lagen diese Anteile in der ADVANCE-3-Studie nur bei rund 2 %. Der potentielle

Verzerrungseffekt war daher nach Einschätzung des G-BA in der ADVANCE-2-Studie deutlich höher. Die Wertung zum Zusatznutzen trägt dieser Einschätzung Rechnung.

Grundsätzlich wird vom G-BA allerdings eine Endpunkterhebung am Ende der Nachbeobachtungszeit als sinnvoll erachtet. Deshalb hat der G-BA bei der Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban die Ergebnisse beider Perioden seiner Wertung zum Zusatznutzen zugrunde gelegt.

Bezüglich der Endpunkte werden asymptomatische tiefe Venenthrombosen und folglich alle Endpunkte, die asymptomatische tiefe Venenthrombosen enthalten, als nicht patientenrelevant angesehen. Eine standardmäßige Phlebographie spiegelt sich weder als Empfehlung in den aktuellen Leitlinien wider noch findet diese Diagnostik regulär in der Versorgungsrealität statt. Eine entsprechende Diagnostik wird nur bei Verdacht auf eine tiefe Venenthrombose durchgeführt. Dementsprechend werden im Versorgungsalltag asymptomatische tiefe Venenthrombosen nicht therapiert. Asymptomatische tiefe Venenthrombosen stellen damit einen Surrogatparameter dar, dessen Validität hinsichtlich patientenrelevanter thromboembolischer Ereignisse im Dossier nicht hinreichend dargelegt wurde. Insbesondere konnte eine direkte Korrelation zwischen dem Auftreten asymptomatischer tiefer Venenthrombosen und dem Eintreten patientenrelevanter thromboembolischer Ereignisse, wie zum Beispiel Lungenembolien, anhand der Datenlage nicht demonstriert werden. Daher werden von den tiefen Venenthrombosen nur symptomatische tiefe Venenthrombosen als patientenrelevant angesehen.

Da im Dossier keine auswertbaren Daten zur Vermeidung heparininduzierter Thrombozytopenien sowie zu vermiedenen Nadelstichverletzungen zur Verfügung gestellt wurden, sind diese Aspekte bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt worden.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Apixaban wie folgt bewertet:

a) Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation

Für Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation ist ein Zusatznutzen von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

In der ADVANCE-2 Studie konnte für keinen patientenrelevanten Endpunkt ein Zusatznutzen von Apixaban gegenüber Enoxaparin gezeigt werden. Sowohl für die Behandlungsperiode als auch für die Gesamtperiode zeigten die Ergebnisse bei der Mortalität und den symptomatischen tiefen Venenthrombosen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bei den die Nebenwirkungen betreffenden Endpunkte lagen, außer für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Blutungen“, nur auswertbare Daten für die Behandlungsperiode vor, da eine Aufsummierung der erfassten Nebenwirkungen für die Gesamtperiode, zu möglichen Ereignis-Doppelzählungen führen könnte. Alle Ergebnisse hinsichtlich der Nebenwirkungen waren jedoch nicht signifikant und führten demnach nicht zu einem Nachweis eines Zusatznutzens oder eines größeren Schadens von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Lungenembolie“ sind die Ergebnisse der ADVANCE -2 Studie für die Behandlungsphase und die Gesamtperiode hinsichtlich der abschließenden Bewertung differenziert zu betrachten. In der für die Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie wurden während der Behandlungsperiode unter Apixaban vier Lungenembolien (0,26 %) und unter Enoxaparin keine Lungenembolie (0%) diagnostiziert. Für diesen Zeitrahmen waren die Ergebnisse jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,062$). Bei Betrachtung der Gesamtperiode zeigte sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Apixaban ($p=0,039$), so traten unter Apixaban sieben Lungenembolien (0,46 %) versus einer Lungenembolie (0,07 %) unter Enoxaparin auf. Bei der klinischen Bewertung dieses statistischen Ergebnisses ist vom G-BA insbesondere das potentielle Verzerrungspotential für die Gesamtperiode in dieser Studie

berücksichtigt worden. So wurden in der ADVANCE-2 Studie nicht patientenrelevante asymptomatische tiefe Venenthrombosen bei 24,4 % der Patienten im Enoxaparin-Arm und bei 14,6 % der Patienten im Apixaban-Arm diagnostiziert. Aufgrund dieser Diagnosen wurde gegebenenfalls eine im Ermessen des Arztes liegende therapeutische Antikoagulation initiiert, die das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen sowie von Blutungen beeinflussen könnte. Eine Bewertung dieses Ergebnisses ist daher mit den vorhandenen Studiendaten nicht abschließend möglich. Aufgrund der in der ADVANCE-2 Studie hohen Anzahl der Patienten, die aufgrund einer phlebografisch diagnostizierten asymptomatischen tiefen Venenthrombose eine Antikoagulation erhalten haben könnten, als auch unter Berücksichtigung der in den beiden Behandlungsarmen unterschiedlichen Häufigkeit sind die Ergebnisse der Gesamtbeobachtungszeit und damit auch der Endpunkt „Lungenembolien“ nur eingeschränkt bewertbar.

Aus diesen Erwägungen heraus wirkt sich die Studien-Datenlage für die Gesamtbeobachtungsperiode auf die Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei Patienten mit elektiver Kniegelenksoperation nur beschränkt aus und führt nicht zu einer Bewertung eines geringeren Nutzens von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es ergeben sich für den G-BA in der Gesamtbetrachtung der Datenlage keine Belege für einen größeren bzw. geringeren Nutzen als auch größeren Schaden von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

b) Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation

Für Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation liegt ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet. Angesichts des Vorliegens von nur einer der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie wird die Studiengröße (absolute Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten) der Studie ADVANCE-3 als zu gering für einen "Beleg" eingestuft.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Apixaban für die Patientenpopulation „Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation“ auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen (Endpunkt "symptomatische tiefe Venenthrombose") für die Gesamtperiode erreicht wird.

Da in der ADVANCE-3-Studie nur bei ca. 2 % der Patienten eine asymptomatische Venenthrombose (im Vergleich zu etwa 20 % der Patienten in der ADVANCE-2 Studie) entdeckt wurden und entsprechend mit einer therapeutischen Antikoagulation behandelt werden konnten, wird bei dieser Studie die mögliche Verzerrung aufgrund der Effekte der therapeutischen Antikoagulation in der Nachbeobachtungsperiode als deutlich geringer für die Ergebnisse der Gesamtperiode eingeschätzt.

Für den patientenrelevanten Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" ist der Zusatznutzen von Apixaban nicht abschließend bewertbar. Im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Therapieabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen wurden in der ADVANCE-3-Studie (als auch in der ADVANCE-2 Studie) ebenfalls Patienten mit symptomatischen und asymptomatischen tiefen Venenthrombosen erfasst. Durch diese Miterfassung wurden die Ergebnisse zu den

unerwünschten Ereignissen maßgeblich beeinflusst. Die Studienberichte enthielten jedoch Angaben dazu, bei wie vielen Patienten mindestens ein als tiefe Venenthrombose klassifiziertes Ereignis auftrat. Daraus ließ sich ableiten, bei wie vielen Patienten nur die tiefe Venenthrombose als einziges unerwünschtes Ereignis auftrat. Im Enoxaparin-Arm waren 22 und im Apixaban – Arm waren 10 Patienten betroffen. Allein durch die Herausrechnung dieser Patienten aus der Gesamtereignisanzahl bei den „Unerwünschten Ereignissen – Gesamtrate“, war die Signifikanz des Ergebnisses zugunsten von Apixaban in diesem Endpunkt nicht mehr gegeben. Insgesamt ergibt sich daher kein Hinweis für einen geringeren Schaden von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin bezüglich der Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse.

Für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Blutungen“ zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Apixaban. Da die Ergebnisse zu anderen Blutungsendpunkten nicht in die gleiche Effektrichtung wiesen, wurde dieses Resultat nicht durch weitere Ergebnisse gestützt. Für die Subgruppe von Patienten ≥ 75 Jahren zeigte sich demgegenüber ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Apixaban für klinisch relevante nicht größere Blutungen unter Apixaban. Auch dieses Resultat wurde nicht durch weitere Ergebnisse anderer Blutungsendpunkte gestützt. Insgesamt waren die Ergebnisse für den Komplex Blutungsereignisse demnach widersprüchlich und nicht aussagekräftig genug, um einen größeren oder geringeren Schaden von Apixaban für die Patientengruppe der „Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation“ abzuleiten.

2.3 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt die entsprechend der DRG-Abrechnung 2010 ermittelten Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

2.4 Therapiekosten

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Vergleichstherapie der Festbetrag des Wirkstoffs Enoxaparin herangezogen. Krankenhaus- und Rehabilitationsaufenthalte wurden bei der Darstellung der Kosten nicht berücksichtigt.

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Durchschnittsverbrauch pro Operation unter Angabe der Anzahl an Tabletten bzw. Fertigspritzen ermittelt und eine entsprechend optimale Packungsgrößenkombination gewählt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Hinsichtlich der Behandlungsdauer wird sowohl auf die in der Fach- und Gebrauchsinformation empfohlene Behandlungsdauer abgestellt als auch die Empfehlung der nationalen S3-Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie“ vom 18. März 2009 berücksichtigt. So wird in den Leitlinien für die Hüftgelenkersatzoperationen eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe von bis zu 35 Tagen empfohlen. Laut Fachinformation von Enoxaparin wird solange eine Behandlung empfohlen, solange ein erhöhtes Thromboembolierisiko besteht (im Mittel 7 bis 10 Tage nach der Operation). Folglich ist die Therapiedauer entsprechend dem Thromboembolierisiko patientenindividuell unterschiedlich und es wurden Spannen für die Behandlungsdauer gebildet, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer im Versorgungsalltag patientenindividuell verschieden und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation sind nicht gegeben.

3. Verfahrensablauf

Vor Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung zum Wirkstoff Apixaban hat der pharmazeutische Unternehmer Bristol-Myers Squibb mit Schreiben vom 23. März 2011, eingegangen am 28. März 2011, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Mai 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 19. Mai 2011 statt.

Der Wirkstoff Apixaban wurde am 15. Juni 2011 erstmalig in Verkehr gebracht. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 25. Mai 2011 ein Dossier eingereicht. Dieses wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Absatz 1 AM-NutzenV auf Inhalt und Vollständigkeit geprüft. Für diese Prüfung hat der G-BA mit Schreiben vom 15. Juni 2011 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 20. Januar 2011 das IQWiG mit einer Mitberatung beauftragt. Die Beratung zu Inhalt und Vollständigkeit fand am 2. September 2011 statt. Das abschließende Dossier wurde am 14. Dezember 2011 vom pharmazeutischen Unternehmer fristgerecht eingereicht. Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel, § 11 Verfo wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Dezember 2011 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Apixaban beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. März 2012 übermittelt, am 15. März 2012 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 24. April 2012 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 29. Mai 2012 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Juni 2012 die Änderung der AM-RL beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	4. April 2011 20. April 2011 4. Mai 2011	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. April 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. April 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. Mai 2012 15. Mai 2012 22. Mai 2012	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	29. Mai 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Juni 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. Juni 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Apixaban

Vom 7. Juni 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 7. Juni 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 3. Mai 2012 (BAnz AT 18.06.2012 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Apixaban wie folgt ergänzt:**

Apixaban

Beschluss vom: 7. Juni 2012

In Kraft getreten am:

BAnz. [] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen nach elektiven Kniegelenksersatzoperationen sind diejenigen niedermolekularen Heparine, die für diese Indikation zugelassen sind (z.B. Enoxaparin). Die Wirkstoffe sollen in den für den Schweregrad zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber niedermolekularen Heparinen (Enoxaparin): Kein Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Endpunkt	Effektschätzer ¹ [95 %-KI] Apixaban vs. Enoxaparin	Ereignisanteil, (Absolute Risikoreduktion (ARR) ²)	p-Wert
Mortalität			
Behandlungsperiode ³	Peto-OR 7,4 [0,46; 118,3]	0,13 % vs. 0,00 %	0,250
Gesamtperiode ⁴	Peto-OR 2,72 [0,38; 19,35]	0,2 % vs. 0,07 %	0,375
Morbidität			
Lungenembolie			
Behandlungsperiode ³	Peto-OR 7,41 [1,04; 52,64]	0,26 % vs. 0,00 %	0,062

¹ Angabe des Peto-OR statt RR bei Ereigniszahlen von weniger als 1 % in mindestens einer Zelle

² Angabe nur bei signifikanten Unterschieden, negative Angaben zur ARR zugunsten von Enoxaparin

³ Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG A11-30 zu Apixaban (S.19 ff., Ergebnisse der ADVANCE-2 Studie)

Endpunkt	Effektschätzer ¹ [95 %-KI] Apixaban vs. Enoxaparin	Ereignisanteil, (Absolute Risikoreduktion (ARR) ²)	p-Wert
Gesamtperiode⁴	Peto-OR 4,5 [1,12; 18,02]	0,46 % vs. 0,07 % (ARR = - 0,39 %)	0,039
Symptomatische tiefe Beinvenenthrombose			
<i>Behandlungsperiode³</i>	Peto-OR 0,45 [0,13; 1,55]	0,20 % vs. 0,46 %	0,343
Gesamtperiode⁴	Peto-OR 0,63 [0,21; 1,87]	0,33 % vs. 0,52 %	0,580
• Davon symptomatische proximale tiefe Beinvenenthrombose			
<i>Behandlungsperiode³</i>	Peto-OR 1,0 [0,06; 16,01]	0,07 % vs. 0,07 %	1,000
Gesamtperiode³	Peto-OR 1,49 [0,26; 8,63]	0,20 % vs. 0,13 %	0,687
• Davon symptomatische distale tiefe Beinvenenthrombose			
<i>Behandlungsperiode³</i>	Peto-OR 0,45 [0,13; 1,55]	0,20 % vs. 0,46 %	0,343
Gesamtperiode³	Peto-OR 0,45 [0,13; 1,55]	0,20 % vs. 0,46 %	0,343
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Lebensqualität	Keine verwertbaren Daten verfügbar.		
Nebenwirkungen			
Größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen			
<i>Behandlungsperiode⁴</i>	RR 0,74 [0,52; 1,05]	3,53 % vs. 4,77 %	0,100
Gesamtperiode	- Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Größere Blutungen			
<i>Behandlungsperiode⁴</i>	Peto-OR 0,65 [0,29; 1,47]	0,60 % vs. 0,93 %	0,403
Gesamtperiode	- Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
klinisch relevante nicht größere Blutungen			
<i>Behandlungsperiode⁴</i>	RR 0,76 [0,52; 1,12]	2,93 % vs. 3,85 %	0,190
Gesamtperiode	- Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Unerwünschte Ereignisse - Blutungen			
<i>Behandlungsperiode⁴</i>	RR 0,81 [0,62; 1,06]	6,0 % vs. 7,43 %	0,126
Gesamtperiode	- Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Schwere unerwünschte Ereignisse - Blutungen			
<i>Behandlungsperiode</i>	Keine Daten		
Gesamtperiode⁴	Peto-OR 0,58 [0,25; 1,34]	0,53 % vs. 0,93 %	0,285
Unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate			
<i>Behandlungsperiode⁴</i>	RR 0,94 [0,88; 1,01]	52,37 % vs. 55,44 %	0,093
Gesamtperiode	- Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Davon TVT als unerwünschtes Ereignis erfasst			
<i>Behandlungsperiode⁴</i>		6,6 % vs. 9,81 %	
Schwere unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate			
<i>Behandlungsperiode⁴</i>	RR 0,82 [0,61; 1,11]	4,79 % vs. 5,84 %	0,223

Endpunkt	Effektschätzer ¹ [95 %-KI] Apixaban vs. Enoxaparin	Ereignisanteil, (Absolute Risikoreduktion (ARR) ²)	p-Wert
<i>Gesamtperiode</i>	- Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Davon TVT als unerwünschtes Ereignis erfasst			
<i>Behandlungsperiode</i> ⁴		0,73 % vs. 1,46 %	
Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen			
<i>Behandlungsperiode</i> ⁴	RR 0,91 [0,60; 1,39]	2,66 % vs. 2,92 %	0,740
Davon TVT als unerwünschtes Ereignis erfasst			
<i>Behandlungsperiode</i> ⁴		0,67 % vs. 0,73 %	

Verwendete Abkürzungen: OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, ARR= Absolute Risikoreduktion (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, TVT = tiefe Beinvenenthrombose, vs. = versus

Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen nach elektiven Hüft - gelenkersatzoperationen sind diejenigen niedermolekularen Heparine, die für diese Indikation zugelassenen sind (z.B. Enoxaparin). Die Wirkstoffe sollen in den für den Schweregrad zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber niedermolekularen Heparinen (Enoxaparin): Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Apixaban

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Endpunkt	Effektschätzer ⁵ [95 %-KI] Apixaban vs. Enoxaparin	Ereignisanteil, (Absolute Risikoreduktion (ARR) ⁶)	p-Wert
Mortalität			
<i>Behandlungsperiode</i> ⁷	Peto-OR 2,71 [0,38; 19,25]	0,11 % vs. 0,04 %	0,625
<i>Gesamtperiode</i> ⁸	Peto-OR 2,35 [0,53; 10,35]	0,18 % vs. 0,07 %	0,453
Morbidität			
Lungenembolie			
<i>Behandlungsperiode</i> ³	Peto-OR 0,6 [0,15; 2,42]	0,11 % vs. 0,19 %	0,507
<i>Gesamtperiode</i> ⁴	Peto-OR 0,37 [0,12; 1,14]	0,11 % vs. 0,33 %	0,091

⁵ Angabe des Peto-OR statt RR bei Ereigniszahlen von weniger als 1 % in mindestens einer Zelle

⁶ Angabe nur bei signifikanten Unterschieden, negative Angaben zur ARR zugunsten von Enoxaparin

⁷ Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers

⁸ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG A11-30 zu Apixaban (S.19 ff., Ergebnisse der ADVANCE-3 Studie)

Endpunkt	Effektschätzer ⁵ [95 %-KI] Apixaban vs. Enoxaparin	Ereignisanteil, (Absolute Risikoreduktion (ARR) ⁶)	p-Wert
Symptomatische tiefe Beinvenenthrombose			
<i>Behandlungsperiode</i> ³	Peto-OR 0,26 [0,05; 1,3]	0,04 % vs. 0,19 %	0,124
<i>Gesamtperiode</i> ⁴	Peto-OR 0,21 [0,06; 0,78]	0,04 % vs. 0,3 % (ARR = 0,26 %)	0,021
• Davon symptomatische proximale tiefe Beinvenenthrombose			
<i>Behandlungsperiode</i> ³	Peto-OR 0,3 [0,05; 1,73]	0,04 % vs. 0,15 %	0,218
<i>Gesamtperiode</i> ³	Peto-OR 0,22 [0,06; 0,89]	0,04 % vs. 0,26 % (ARR = 0,22 %)	0,039
• Davon symptomatische distale tiefe Beinvenenthrombose			
<i>Behandlungsperiode</i> ³	Peto-OR 1,0 [0,06; 15,94]	0,04 % vs. 0,04 %	1,0
<i>Gesamtperiode</i> ³	Peto-OR 1,0 [0,06; 15,94]	0,04 % vs. 0,04 %	1,0
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Lebensqualität	Keine verwertbaren Daten verfügbar.		
Nebenwirkungen			
Größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen			
<i>Behandlungsperiode</i> ⁴	RR 0,96 [0,76; 1,21]	4,83 % vs. 5,04 %	0,752
<i>Gesamtperiode</i>	- Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Größere Blutungen			
<i>Behandlungsperiode</i> ⁴	Peto-OR 1,22 [0,65; 2,27]	0,82 % vs. 0,68 %	0,635
<i>Gesamtperiode</i>	- Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
klinisch relevante nicht größere Blutungen			
<i>Behandlungsperiode</i> ⁴	RR 0,9 [0,76; 1,16]	4,08 % vs. 4,51 %	0,458
<i>Gesamtperiode</i>	- Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Unerwünschte Ereignisse - Blutungen			
<i>Behandlungsperiode</i> ⁴	RR 0,99 [0,85; 1,17]	10,03 % vs. 10,08 %	0,964
<i>Gesamtperiode</i>	- Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Schwere unerwünschte Ereignisse - Blutungen			
<i>Behandlungsperiode</i>	Keine Daten		
<i>Gesamtperiode</i> ⁴	Peto-OR 2,56 [1,31; 5,03]	0,94 % vs. 0,34 % (ARR = - 0,6 %)	0,009
Unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate			
<i>Behandlungsperiode</i> ⁴	RR 0,96 [0,93; 1,00]	65,54 % vs. 68,11 % (ARR = 2,57 %)	0,048
<i>Gesamtperiode</i>	- Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Davon TVT als unerwünschtes Ereignis erfasst			
<i>Behandlungsperiode</i>		1,68 % vs. 2,59 %	
Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate ohne TVT ^a			
<i>von Tag 1 bis Tag 35</i>	RR 0,97 [0,93; 1,01]	65,2 % vs. 67,3 %	0,105

Endpunkt	Effektschätzer ⁵ [95 %-KI]	Ereignisanteil, (Absolute Risikoreduktion (ARR) ⁶)	p-Wert
<i>am Tag 35</i>	RR 0,97 [0,93; 1,01]	65,3 % vs. 67,4 %	0,105
Schwere unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate			
<i>Behandlungsperiode⁴</i>		6,88 % vs. 6,47 %	0,547
<i>Gesamtperiode</i>	- Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Davon TVT als unerwünschtes Ereignis erfasst			
<i>Behandlungsperiode</i>		0,3 % vs. 0,68 %	
Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen			
<i>Behandlungsperiode⁴</i>	RR 0,82 [0,62; 1,07]	3,4 % vs. 4,17 %	0,151
Davon TVT als unerwünschtes Ereignis erfasst			
<i>Behandlungsperiode</i>		0,22 % vs. 0,26 %	

a) aus den Patientendaten ermittelte Anzahl an Patienten, bei denen als einziges unerwünschtes Ereignis eine TVT registriert wurde:

<u>Apixaban:</u>	von Tag 1 bis Tag 35:	symptomatisch: 1	unklar: 2	(N=3)	1742/ 2673
	am Tag 35:	asymptomatisch: 5	unklar: 2	(N=7)	1745/ 2673
<u>Enoxaparin:</u>	von Tag 1 bis Tag 35:	symptomatisch: 1	unklar: 2	(N=3)	1789/ 2659
	am Tag 35:	asymptomatisch: 15	unklar: 4	(N=19)	1792/ 2659

Verwendete Abkürzungen: OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, ARR = Absolute Risikoreduktion, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, TVT = tiefe Beinvenenthrombose, vs. = versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation

ca. 165 000⁹

b) Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation

ca. 225 000¹

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

⁹ DRG-Abrechnung 2010

4. Therapiekosten

a) Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Operation	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Operation
zu bewertendes Arzneimittel				
Apixaban (ELIQUIS®)	2 x täglich 2,5 mg	1 Episode	10 – 14 ¹	10 - 14
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Enoxaparin	1 x täglich (4000 I.E. anti-Xa)	1 Episode	11 - 14 ²	11- 14

¹ Behandlungsdauer gemäß Fachinformation

² Behandlungsdauer gemäß Fachinformation: „[...] solange ein erhöhtes Thromboembolierisiko besteht, im Mittel 7-10 Tage [...]“, hier: Angaben analog den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (Dossier Apixaban Modul 3, Tab.3-11) bzw. IQWiG-Nutzenbewertung A11-30 S.64)

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ¹	Durchschnittsverbrauch/ Operation
zu bewertendes Arzneimittel			
Apixaban (ELIQUIS®)	2,5 mg	10, 20 Tabletten	20 - 28 Tabletten
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Enoxaparin	4000 I.E. anti-Xa	20 Fertigspritzen	11 – 14 Fertigspritzen

¹ für die Behandlung optimale Packungsgröße

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten/ Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{1,2}
zu bewertendes Arzneimittel		
Apixaban (ELIQUIS®)	43,44 € - 76,36 €	37,22 € - 65,97 € (2,05 € ¹ ; 4,17 € ² ; 8,34 € ²)
zweckmäßige Vergleichstherapie		
Enoxaparin	110,53 € ³	100,57 € (2,05 € ¹ ; 7,91 € ²)

Stand Lauer-Taxe 15. April 2012

¹Rabatt nach § 130 SGB V

²Rabatt nach § 130a SGB V

³Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten^a:

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten pro Patient / Operation
zu bewertendes Arzneimittel	
Apixaban (ELIQUIS [®])	65,97 € - 103,19 € ¹
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Enoxaparin	100,57 €

^a ohne Berücksichtigung der Krankenhaus- und Rehabilitationsaufenthalte

¹ optimale Packungsgrößenkombination

Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Operation	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Operation
zu bewertendes Arzneimittel				
Apixaban (ELIQUIS [®])	2 x täglich 2,5 mg	1 Episode	32 – 38 ¹	32 - 38
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Enoxaparin	1 x täglich (4000 I.E. anti-Xa)	1 Episode	11 - 35 ²	11 - 35

¹ Behandlungsdauer gemäß Fachinformation

² Behandlungsdauer gemäß Fachinformation: „[...] solange ein erhöhtes Thromboembolierisiko besteht, im Mittel 7-10 Tage [...]“, hier: Angaben analog den Angaben IQWiG-Nutzenbewertung A11-30 S.64, Mindestbehandlungsdauer analog Kniegelenkersatzoperationen 11 Tage

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ¹	Durchschnittsverbrauch/ Operation
zu bewertendes Arzneimittel			
Apixaban (ELIQUIS [®])	2,5 mg	10, 20, 60 Tabletten	64 - 76 Tabletten
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Enoxaparin	4000 I.E. anti-Xa	20 Fertigspritzen	11 - 35 Fertigspritzen

¹ für die Behandlung optimale Packungsgröße

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{1,2}
zu bewertendes Arzneimittel		
Apixaban (ELIQUIS [®])	43,44 € - 206,11 €	37,22 € - 179,05 € (2,05 € ¹ ; 4,17 € ² ; 8,34 € ² ; 25,01 € ²)
zweckmäßige Vergleichstherapie		
Enoxaparin	110,53 € ³	100,57 € (2,05 € ¹ ; 7,91 € ²)

Stand Lauer-Taxe 15. April 2012

¹Rabatt nach § 130 SGB V²Rabatt nach § 130a SGB V³Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten^a:

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten pro Patient /Operation
zu bewertendes Arzneimittel	
Apixaban (ELIQUIS [®])	216,27 € - 245,02 € ¹
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Enoxaparin	100,57 € - 201,14 € ¹

^a ohne Berücksichtigung der Krankenhaus- und Rehabilitationsaufenthalte¹ optimale Packungsgrößenkombination**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 7. Juni 2012 in Kraft.**Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. Juni 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

5. Anhang

5.1 Veröffentlichung im Bunderanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Apixaban**

Vom 7. Juni 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 7. Juni 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 3. Mai 2012 (BAnz AT 18.06.2012 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Apixaban wie folgt ergänzt:

Apixaban

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Patienten mit elektiver Kniegelenkersatzoperation

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen nach elektiven Kniegelenkersatzoperationen sind diejenigen niedermolekularen Heparine, die für diese Indikation zugelassen sind (z. B. Enoxaparin). Die Wirkstoffe sollen in den für den Schweregrad zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber niedermolekularen Heparinen (Enoxaparin): Kein Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Endpunkt	Effektschätzer ¹ [95 %-KI] Apixaban vs. Enoxaparin	Ereignisanteil, (Absolute Risikoreduktion (ARR) ²)	p-Wert
Mortalität			
Behandlungsperiode ³	Peto-OR 7,4 [0,46; 118,3]	0,13 % vs. 0,00 %	0,250
Gesamtperiode ⁴	Peto-OR 2,72 [0,38; 19,35]	0,2 % vs. 0,07 %	0,375
Morbidität			
Lungenembolie			
Behandlungsperiode ³	Peto-OR 7,41 [1,04; 52,64]	0,26 % vs. 0,00 %	0,062
Gesamtperiode ⁴	Peto-OR 4,5 [1,12; 18,02]	0,46 % vs. 0,07 % (ARR = - 0,39 %)	0,039



Endpunkt	Effektschätzer ¹ [95 %-KI] Apixaban vs. Enoxaparin	Ereignisanteil, (Absolute Risikoreduktion (ARR) ²)	p-Wert
Symptomatische tiefe Beinvenenthrombose			
Behandlungsperiode ³	Peto-OR 0,45 [0,13; 1,55]	0,20 % vs. 0,46 %	0,343
Gesamtperiode ⁴	Peto-OR 0,63 [0,21; 1,87]	0,33 % vs. 0,52 %	0,580
– Davon symptomatische proximale tiefe Beinvenenthrombose			
Behandlungsperiode ³	Peto-OR 1,0 [0,06; 16,01]	0,07 % vs. 0,07 %	1,000
Gesamtperiode ³	Peto-OR 1,49 [0,26; 8,63]	0,20 % vs. 0,13 %	0,687
– Davon symptomatische distale tiefe Beinvenenthrombose			
Behandlungsperiode ³	Peto-OR 0,45 [0,13; 1,55]	0,20 % vs. 0,46 %	0,343
Gesamtperiode ³	Peto-OR 0,45 [0,13; 1,55]	0,20 % vs. 0,46 %	0,343
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Lebensqualität	Keine verwertbaren Daten verfügbar.		
Nebenwirkungen			
Größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen			
Behandlungsperiode ⁴	RR 0,74 [0,52; 1,05]	3,53 % vs. 4,77 %	0,100
Gesamtperiode	– Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Größere Blutungen			
Behandlungsperiode ⁴	Peto-OR 0,65 [0,29; 1,47]	0,60 % vs. 0,93 %	0,403
Gesamtperiode	– Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Klinisch relevante nicht größere Blutungen			
Behandlungsperiode ⁴	RR 0,76 [0,52; 1,12]	2,93 % vs. 3,85 %	0,190
Gesamtperiode	– Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Unerwünschte Ereignisse – Blutungen			
Behandlungsperiode ⁴	RR 0,81 [0,62; 1,06]	6,0 % vs. 7,43 %	0,126
Gesamtperiode	– Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Schwere unerwünschte Ereignisse – Blutungen			
Behandlungsperiode	Keine Daten		
Gesamtperiode ⁴	Peto-OR 0,58 [0,25; 1,34]	0,53 % vs. 0,93 %	0,285
Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate			
Behandlungsperiode ⁴	RR 0,94 [0,88; 1,01]	52,37 % vs. 55,44 %	0,093
Gesamtperiode	– Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Davon TVT als unerwünschtes Ereignis erfasst			
Behandlungsperiode ⁴		6,6 % vs. 9,81 %	
Schwere unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate			
Behandlungsperiode ⁴	RR 0,82 [0,61; 1,11]	4,79 % vs. 5,84 %	0,223
Gesamtperiode	– Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Davon TVT als unerwünschtes Ereignis erfasst			
Behandlungsperiode ⁴		0,73 % vs. 1,46 %	
Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen			
Behandlungsperiode ⁴	RR 0,91 [0,60; 1,39]	2,66 % vs. 2,92 %	0,740
Davon TVT als unerwünschtes Ereignis erfasst			
Behandlungsperiode ⁴		0,67 % vs. 0,73 %	

¹ Angabe des Peto-OR statt RR bei Ereigniszahlen von weniger als 1 % in mindestens einer Zelle² Angabe nur bei signifikanten Unterschieden, negative Angaben zur ARR zugunsten von Enoxaparin³ Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers⁴ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG A11-30 zu Apixaban (S. 19 ff., Ergebnisse der ADVANCE-2 Studie)

Verwendete Abkürzungen: OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, ARR = Absolute Risikoreduktion, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, TVT = tiefe Beinvenenthrombose, vs. = versus

b) Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen nach elektiven Hüftgelenkersatzoperationen sind diejenigen niedermoleku-



laren Heparine, die für diese Indikation zugelassen sind (z. B. Enoxaparin). Die Wirkstoffe sollen in den für den Schweregrad zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber niedermolekularen Heparinen (Enoxaparin): Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Apixaban

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Endpunkt	Effektschätzer ¹ [95 %-KI] Apixaban vs. Enoxaparin	Ereignisanteil, (Absolute Risikoreduktion (ARR) ²)	p-Wert
Mortalität			
Behandlungsperiode ³	Peto-OR 2,71 [0,38; 19,25]	0,11 % vs. 0,04 %	0,625
Gesamtperiode ⁴	Peto-OR 2,35 [0,53; 10,35]	0,18 % vs. 0,07 %	0,453
Morbidität			
Lungenembolie			
Behandlungsperiode ³	Peto-OR 0,6 [0,15; 2,42]	0,11 % vs. 0,19 %	0,507
Gesamtperiode ⁴	Peto-OR 0,37 [0,12; 1,14]	0,11 % vs. 0,33 %	0,091
Symptomatische tiefe Beinvenenthrombose			
Behandlungsperiode ³	Peto-OR 0,26 [0,05; 1,3]	0,04 % vs. 0,19 %	0,124
Gesamtperiode ⁴	Peto-OR 0,21 [0,06; 0,78]	0,04 % vs. 0,3 % (ARR = 0,26 %)	0,021
– Davon symptomatische proximale tiefe Beinvenenthrombose			
Behandlungsperiode ³	Peto-OR 0,3 [0,05; 1,73]	0,04 % vs. 0,15 %	0,218
Gesamtperiode ³	Peto-OR 0,22 [0,06; 0,89]	0,04 % vs. 0,26 % (ARR = 0,22 %)	0,039
– Davon symptomatische distale tiefe Beinvenenthrombose			
Behandlungsperiode ³	Peto-OR 1,0 [0,06; 15,94]	0,04 % vs. 0,04 %	1,0
Gesamtperiode ³	Peto-OR 1,0 [0,06; 15,94]	0,04 % vs. 0,04 %	1,0
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Lebensqualität	Keine verwertbaren Daten verfügbar		
Nebenwirkungen			
Größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen			
Behandlungsperiode ⁴	RR 0,96 [0,76; 1,21]	4,83 % vs. 5,04 %	0,752
Gesamtperiode	– Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Größere Blutungen			
Behandlungsperiode ⁴	Peto-OR 1,22 [0,65; 2,27]	0,82 % vs. 0,68 %	0,635
Gesamtperiode	– Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Klinisch relevante nicht größere Blutungen			
Behandlungsperiode ⁴	RR 0,9 [0,76; 1,16]	4,08 % vs. 4,51 %	0,458
Gesamtperiode	– Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Unerwünschte Ereignisse – Blutungen			
Behandlungsperiode ⁴	RR 0,99 [0,85; 1,17]	10,03 % vs. 10,08 %	0,964
Gesamtperiode	– Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Schwere unerwünschte Ereignisse – Blutungen			
Behandlungsperiode	Keine Daten		
Gesamtperiode ⁴	Peto-OR 2,56 [1,31; 5,03]	0,94 % vs. 0,34 % (ARR = – 0,6 %)	0,009
Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate			
Behandlungsperiode ⁴	RR 0,96 [0,93; 1,00]	65,54 % vs. 68,11 % (ARR = 2,57 %)	0,048
Gesamtperiode	– Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Davon TVT als unerwünschtes Ereignis erfasst			
Behandlungsperiode		1,68 % vs. 2,59 %	



Endpunkt	Effektschätzer ¹ [95 %-KI] Apixaban vs. Enoxaparin	Ereignisanteil, (Absolute Risikoreduktion (ARR ²))	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate ohne TVT³			
von Tag 1 bis Tag 35	RR 0,97 [0,93; 1,01]	65,2 % vs. 67,3 %	0,105
am Tag 35	RR 0,97 [0,93; 1,01]	65,3 % vs. 67,4 %	0,105
Schwere unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate			
Behandlungsperiode ⁴		6,88 % vs. 6,47 %	0,547
Gesamtperiode	– Nicht auswertbar aufgrund möglicher Ereignis-Doppelzählungen		
Davon TVT als unerwünschtes Ereignis erfasst			
Behandlungsperiode		0,3 % vs. 0,68 %	
Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen			
Behandlungsperiode ⁴	RR 0,82 [0,62; 1,07]	3,4 % vs. 4,17 %	0,151
Davon TVT als unerwünschtes Ereignis erfasst			
Behandlungsperiode		0,22 % vs. 0,26 %	

¹ Angabe des Peto-OR statt RR bei Ereigniszahlen von weniger als 1 % in mindestens einer Zelle

² Angabe nur bei signifikanten Unterschieden, negative Angaben zur ARR zugunsten von Enoxaparin

³ Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG A11-30 zu Apixaban (S. 19 ff., Ergebnisse der ADVANCE-3 Studie)

⁵ aus den Patientendaten ermittelte Anzahl an Patienten, bei denen als einziges unerwünschtes Ereignis eine TVT registriert wurde:

Apixaban:	von Tag 1 bis Tag 35:	symptomatisch: 1	unklar: 2	(N = 3)	1742/2673
	am Tag 35:	asymptomatisch: 5	unklar: 2	(N = 7)	1745/2673
Enoxaparin:	von Tag 1 bis Tag 35:	symptomatisch: 1	unklar: 2	(N = 3)	1789/2659
	am Tag 35:	asymptomatisch: 15	unklar: 4	(N = 19)	1792/2659

Verwendete Abkürzungen: OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, ARR = Absolute Risikoreduktion, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, TVT = tiefe Beinvenenthrombose, vs. = versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation

ca. 165 000¹

b) Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation

ca. 225 000¹

¹ DRG-Abrechnung 2010

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

a) Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Operation	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Operation
zu bewertendes Arzneimittel				
Apixaban (ELIQUIS [®])	2 x täglich 2,5 mg	1 Episode	10 – 14 ¹	10 – 14
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Enoxaparin	1 x täglich (4000 I.E. anti-Xa)	1 Episode	11 – 14 ²	11 – 14

¹ Behandlungsdauer gemäß Fachinformation

² Behandlungsdauer gemäß Fachinformation: „[...] solange ein erhöhtes Thromboembolierisiko besteht, im Mittel 7 – 10 Tage [...]“. Hier: Angaben analog den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (Dossier Apixaban Modul 3, Tab. 3 – 11) bzw. IQWiG-Nutzenbewertung A11-30 S. 64)

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ¹	Durchschnittsverbrauch/Operation
zu bewertendes Arzneimittel			
Apixaban (ELIQUIS [®])	2,5 mg	10, 20 Tabletten	20 – 28 Tabletten
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Enoxaparin	4000 I.E. anti-Xa	20 Fertigspritzen	11 – 14 Fertigspritzen

¹ für die Behandlung optimale Packungsgröße



Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten/Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{1,2}
zu bewertendes Arzneimittel		
Apixaban (ELIQUIS [®])	43,44 € – 76,36 €	37,22 € – 65,97 € (2,05 € ¹ ; 4,17 € ² ; 8,34 € ²)
zweckmäßige Vergleichstherapie		
Enoxaparin	110,53 € ³	100,57 € (2,05 € ¹ ; 7,91 € ²)

¹ Rabatt nach § 130 SGB V
² Rabatt nach § 130a SGB V
³ Festbetrag

Stand Lauer-Taxe 15. April 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten^a:

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten pro Patient/Operation
zu bewertendes Arzneimittel	
Apixaban (ELIQUIS [®])	65,97 € – 103,19 € ¹
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Enoxaparin	100,57 €

^a ohne Berücksichtigung der Krankenhaus- und Rehabilitationsaufenthalte
¹ optimale Packungsgrößenkombination

b) Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Operation	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Operation
zu bewertendes Arzneimittel				
Apixaban (ELIQUIS [®])	2 x täglich 2,5 mg	1 Episode	32 – 38 ¹	32 – 38
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Enoxaparin	1 x täglich (4000 I.E. anti-Xa)	1 Episode	11 – 35 ²	11 – 35

¹ Behandlungsdauer gemäß Fachinformation

² Behandlungsdauer gemäß Fachinformation: „[...] solange ein erhöhtes Thromboembolierisiko besteht, im Mittel 7 – 10 Tage [...]“. Hier: Angaben analog den Angaben IQWiG-Nutzenbewertung A11-30 S. 64, Mindestbehandlungsdauer analog Kniegelenkersatzoperationen 11 Tage

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ¹	Durchschnittsverbrauch/ Operation
zu bewertendes Arzneimittel			
Apixaban (ELIQUIS [®])	2,5 mg	10, 20, 60 Tabletten	64 – 76 Tabletten
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Enoxaparin	4000 I.E. anti-Xa	20 Fertigspritzen	11 – 35 Fertigspritzen

¹ für die Behandlung optimale Packungsgröße

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{1,2}
zu bewertendes Arzneimittel		
Apixaban (ELIQUIS [®])	43,44 € – 206,11 €	37,22 € – 179,05 € (2,05 € ¹ ; 4,17 € ² ; 8,34 € ² ; 25,01 € ²)
zweckmäßige Vergleichstherapie		
Enoxaparin	110,53 € ³	100,57 € (2,05 € ¹ ; 7,91 € ²)

¹ Rabatt nach § 130 SGB V
² Rabatt nach § 130a SGB V
³ Festbetrag

Stand Lauer-Taxe 15. April 2012



Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine
Jahrestherapiekosten^{a)}:

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten pro Patient/Operation
zu bewertendes Arzneimittel	
Apixaban (ELIQUIS®)	216,27 € – 245,02 € ¹
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Enoxaparin	100,57 € – 201,14 € ¹

^{a)} ohne Berücksichtigung der Krankenhaus- und Rehabilitationsaufenthalte
¹ optimale Packungsgrößenkombination

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 7. Juni 2012 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. Juni 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hess

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am TT.Monat JJJJ ein Dossier zum Wirkstoff Apixaban eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 4. Oktober 2011 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassene Anwendungsgebiete von Apixaban (ELIQUIS™) gemäß Fachinformation:

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

Weitere für die Behandlung des Anwendungsgebietes zugelassene Wirkstoffe (gegebenenfalls nur für Teilgebiete):

- „postoperative Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen“ sind aktuell folgende Arzneimittel zugelassen:
 - o als direkter Thrombininhibitor Dabigatran
 - o und die Faktor Xa-Inhibitoren Rivaroxaban und Fondaparinux
- „peri- und postoperative Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen“ sind aktuell folgende Arzneimittel zugelassen:
 - o die niedermolekularen Heparine (NMH): Dalteparin; Certipari, Enoxaparin, Nadoparin; ausgenommen sind Tinzaparin und Reviparin.
 - o unfraktioniertes Heparin
 - o Vitamin-K- Antagonisten: Warfarin

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Der G-BA hat eine Unterteilung in die im Folgenden beschriebenen Indikationen vorgenommen, da es sich um unterschiedliche Krankheitsentitäten und abgrenzbare Patientengruppen handelt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus wurde für jede Indikation eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen nach elektiven Hüft- und Kniegelenksersatzoperationen sind diejenigen niedermolekularen Heparine, die für diese Indikation zugelassen sind (z.B. Enoxaparin). Die Wirkstoffe sollen in den für den Schweregrad zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert werden.

6. Für die Indikation der peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen nach elektiven Hüft- und Kniegelenksersatzoperationen können Antikoagulantien eingesetzt werden, die zur Prophylaxe tiefer Venenthrombosen nach größeren orthopädischen Operationen zugelassen sind. Somit sind unfraktionierte Heparine, Vitamin-K-Antagonisten, direkte Thrombininhibitoren, direkte Inhibitoren des Gerinnungsfaktors Xa und Arzneimittel aus der Wirkstoffklasse der niedermolekularen Heparine (NMH) für das oben genannte Anwendungsgebiet indiziert. Aus der Wirkstoffklasse der NMH haben Tinzaparin und Reviparin die Zulassung nur für Patienten mit niedrigem oder mittlerem thromboembolischem Risiko und kommen deshalb für den Einsatz nach Knie- und Hüftgelenksersatzoperationen und folglich als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
7. Die nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen umfassen die Anwendung von abgestuften Kompressionsstrümpfen. Diese haben jedoch keine Empfehlung als alleinige Therapieform. Folglich kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
8. Bezogen auf das Anwendungsgebiet liegt bislang keine Bewertung des G-BA zum patientenrelevanten Nutzen für bestimmte Arzneimittel vor.
9. In der Gesamtsicht wird die Evidenzlage für die niedermolekularen Heparine im Vergleich zu den anderen in Frage kommenden Wirkstoffklassen als am besten eingeschätzt. Für niedermolekulare Heparine liegen als einzige Wirkstoffklasse zu allen anderen Wirkstoffklassen direkt vergleichende Studien vor, sowohl zu unfraktionierten Heparinen, Vitamin-K-Antagonisten, direkten Thrombininhibitoren als auch Faktor Xa – Inhibitoren. Eine Überlegenheit dieser Wirkstoffklasse konnte gegenüber Vitamin K-Antagonisten und

unfraktionierten Heparinen gezeigt werden während gegenüber direkten Thrombininhibitoren weder eine Überlegenheit noch eine Unterlegenheit festgestellt werden konnte. Aufgrund den im Vergleich zu den niedermolekularen Heparinen fehlenden Langzeiterfahrungen in der Anwendung von Faktor Xa-Inhibitoren, werden die niedermolekularen Heparine als geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

10. Die NMH sind von der Festbetragsregelung umfasst und sind somit als wirtschaftlich anzusehen.

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation

Für Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation ist ein Zusatznutzen von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

In der ADVANCE-2 Studie konnte für keinen patientenrelevanten Endpunkt ein Zusatznutzen von Apixaban gegenüber Enoxaparin gezeigt werden. Sowohl für die Behandlungsperiode als auch für die Gesamtperiode zeigten die Ergebnisse bei der Mortalität und den symptomatischen tiefen Venenthrombosen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bei den die Nebenwirkungen betreffenden Endpunkte lagen, außer für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Blutungen“, nur auswertbare Daten für die Behandlungsperiode vor, da eine Aufsummierung der erfassten Nebenwirkungen für die Gesamtperiode, zu möglichen Ereignis-Doppelzählungen führen könnte. Alle Ergebnisse hinsichtlich der Nebenwirkungen waren jedoch nicht signifikant und führten demnach nicht zu einem Nachweis eines Zusatznutzens oder eines größeren Schadens von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Lungenembolie“ sind die Ergebnisse der ADVANCE -2 Studie für die Behandlungsphase und die Gesamtperiode hinsichtlich der abschließenden Bewertung differenziert zu betrachten. In der für die Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie wurden während der Behandlungsperiode unter Apixaban vier Lungenembolien (0,26 %) und unter Enoxaparin keine Lungenembolie (0%) diagnostiziert. Für diesen Zeitrahmen waren die Ergebnisse jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,062$). Bei Betrachtung der Gesamtperiode zeigte sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Apixaban ($p=0,039$), so traten unter Apixaban sieben Lungenembolien (0,46 %) versus einer Lungenembolie (0,07 %) unter Enoxaparin auf. Bei der klinischen Bewertung dieses statistischen Ergebnisses ist vom G-BA insbesondere das potentielle Verzerrungspotential für die Gesamtperiode in dieser Studie berücksichtigt worden. So wurden in der ADVANCE-2 Studie nicht patientenrelevante asymptomatische tiefe Venenthrombosen bei 24,4 % der Patienten im Enoxaparin-Arm und bei 14,6 % der Patienten im Apixaban-Arm diagnostiziert. Aufgrund dieser Diagnosen wurde gegebenenfalls eine im Ermessen des Arztes liegende therapeutische Antikoagulation initiiert, die das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen sowie von Blutungen beeinflussen könnte. Eine Bewertung dieses Ergebnisses ist daher mit den vorhandenen Studiendaten nicht abschließend möglich. Aufgrund der in der ADVANCE-2 Studie hohen Anzahl der Patienten, die aufgrund einer phlebografisch diagnostizierten asymptomatischen

tiefen Venenthrombose eine Antikoagulation erhalten haben könnten, als auch unter Berücksichtigung der in den beiden Behandlungsarmen unterschiedlichen Häufigkeit sind die Ergebnisse der Gesamtbeobachtungszeit und damit auch der Endpunkt „Lungenembolien“ nur eingeschränkt bewertbar.

Aus diesen Erwägungen heraus wirkt sich die Studien-Datenlage für die Gesamtbeobachtungsperiode auf die Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei Patienten mit elektiver Kniegelenksoperation nur beschränkt aus und führt nicht zu einer Bewertung eines geringeren Nutzens von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es ergeben sich für den G-BA in der Gesamtbetrachtung der Datenlage keine Belege für einen größeren bzw. geringeren Nutzen als auch größeren Schaden von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

b) Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation

Für Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation liegt ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet. Angesichts des Vorliegens von nur einer der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie wird die Studiengröße (absolute Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten) der Studie ADVANCE-3 als zu gering für einen "Beleg" eingestuft.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Apixaban für die Patientenpopulation „Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation“ auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen (Endpunkt "symptomatische tiefe Venenthrombose") für die Gesamtperiode erreicht wird.

Da in der ADVANCE-3-Studie nur bei ca. 2 % der Patienten eine asymptomatische Venenthrombose (im Vergleich zu etwa 20 % der Patienten in der ADVANCE-2 Studie) entdeckt wurden und entsprechend mit einer therapeutischen Antikoagulation behandelt werden konnten, wird bei dieser Studie die mögliche Verzerrung aufgrund der Effekte der therapeutischen Antikoagulation in der Nachbeobachtungsperiode als deutlich geringer für die Ergebnisse der Gesamtperiode eingeschätzt.

Für den patientenrelevanten Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" ist der Zusatznutzen von Apixaban nicht abschließend bewertbar. Im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Therapieabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen wurden in der ADVANCE-3-Studie (als auch in der ADVANCE-2 Studie) ebenfalls Patienten mit symptomatischen und asymptomatischen tiefen Venenthrombosen erfasst. Durch diese Miterfassung wurden die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen maßgeblich beeinflusst. Die Studienberichte enthielten jedoch Angaben dazu, bei wie vielen Patienten mindestens ein als tiefe Venenthrombose klassifiziertes Ereignis auftrat. Daraus ließ sich ableiten, bei wie vielen Patienten nur die tiefe Venenthrombose als einziges unerwünschtes Ereignis auftrat. Im Enoxaparin-Arm waren 22 und im Apixaban – Arm waren 10 Patienten betroffen. Allein durch die

Herausrechnung dieser Patienten aus der Gesamtereignisanzahl bei den „Unerwünschten Ereignissen – Gesamtrate“, war die Signifikanz des Ergebnisses zugunsten von Apixaban in diesem Endpunkt nicht mehr gegeben. Insgesamt ergibt sich daher kein Hinweis für einen geringeren Schaden von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin bezüglich der Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse.

Für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Blutungen“ zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Apixaban. Da die Ergebnisse zu anderen Blutungsendpunkten nicht in die gleiche Effektrichtung wiesen, wurde dieses Resultat nicht durch weitere Ergebnisse gestützt. Für die Subgruppe von Patienten ≥ 75 Jahren zeigte sich demgegenüber ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Apixaban für klinisch relevante nicht größere Blutungen unter Apixaban. Auch dieses Resultat wurde nicht durch weitere Ergebnisse anderer Blutungsendpunkte gestützt. Insgesamt waren die Ergebnisse für den Komplex Blutungsereignisse demnach widersprüchlich und nicht aussagekräftig genug, um einen größeren oder geringeren Schaden von Apixaban für die Patientengruppe der „Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation“ abzuleiten.

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt die entsprechend der DRG-Abrechnung 2010 ermittelten Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

2.2.4 Therapiekosten

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Vergleichstherapie der Festbetrag des Wirkstoffs Enoxaparin herangezogen. Krankenhaus- und Rehabilitationsaufenthalte wurden bei der Darstellung der Kosten nicht berücksichtigt.

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Durchschnittsverbrauch pro Operation unter Angabe der Anzahl an Tabletten bzw. Fertigspritzen ermittelt und eine entsprechend optimale Packungsgrößenkombination gewählt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Hinsichtlich der Behandlungsdauer wird sowohl auf die in der Fach- und Gebrauchsinformation empfohlene Behandlungsdauer abgestellt als auch die Empfehlung der nationalen S3-Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie“ vom 18. März 2009 berücksichtigt. So wird in den Leitlinien für die Hüftgelenkersatzoperationen eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe von bis zu 35 Tagen empfohlen. Laut Fachinformation von Enoxaparin wird solange eine Behandlung empfohlen, solange ein erhöhtes Thromboembolierisiko besteht (im Mittel 7 bis 10 Tage nach der Operation). Folglich ist die Therapiedauer entsprechend dem Thromboembolierisiko patientenindividuell unterschiedlich und es wurden Spannen für die Behandlungsdauer gebildet, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer im Versorgungsalltag patientenindividuell verschieden und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation sind nicht gegeben.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Informationsarchiv | Frühe Nutzenbewertung (§ 35a SGB V)

Wirkstoff: Apixaban

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Apixaban
- **Handelsname:** Eliquis®
- **Therapeutisches Gebiet:** Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse nach Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.06.2011
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.03.2012
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.04.2012
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2012

Bemerkungen

unterliegt der Übergangsfrist nach § 10 AM-NutzenV

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2011-06-15-D-009)

- [Modul 1 \(199,6 kB\)](#)
- [Modul 2 \(151,2 kB\)](#)
- [Modul 3 \(569,1 kB\)](#)
- [Modul 4 \(2,4 MB\)](#)

Die Nutzenbewertung wurde am 15.03.2012 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(596,7 kB\)](#)

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.04.2012
- **Mündliche Anhörung:** 24.04.2012

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Apixaban - 2011-06-15-D-009*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(135,0 kB\)](#)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.04.2012** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Apixaban - 2011-06-15-D-009*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 24.04.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.04.2012 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juni 2012). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Fußzeile

Stand: 15.03.12 [Letzte Änderungen \(als RSS-Feed\)](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 24.04.2012 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Apixaban

Stand: 18.04.2012

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - Dauer der Thromboseprophylaxe
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
 - Zeitpunkt der Endpunktbetrachtung
 - Patientenrelevanz Endpunkte
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol- Myers Squibb GmbH Co. KGaA	05.04.2012
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	05.04.2012
Sanofi Aventis GmbH	23.03.2012
Bayer GmbH	02.04.2012
Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG	04.04.2012
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	04.04.2012
Norvatis Pharma GbmH	05.04.2012
Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e. V.	05.04.2012
Verband der forschenden Arzneimittelhersteller	05.04.2012

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Bayer Vital GmbH	Herr Dr. Kunze
Sanofi Aventis GmbH	Herr Prof. Dr. Paar Frau Dr.-Ing. Schmalovsky
Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG	Herr Dr. Pfannekuche Herr Dr. Raming
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	Herr Dr. Wille Herr Dr. Walter
Bristol-Myers Squibb GmbH Co. KGaA/ Pfizer Deutschland GmbH	Frau Orben (Pfizer Deutschland) Herr Neugebauer (BMS) Herr Dr. Krekler (BMS) Herr Pfeil (BMS)
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Frau Dabisch Herr Dr. Dinstios
Novartis Pharma GmbH	Herr Dr. Claus Frau Moser
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	Frau Lietz Herr Wilken

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH Co. KGaA

Datum	05.04.2012
Stellungnahme zu	Apixaban (Eliquis®)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seite 4 Zeile 24-25</p> <p>und</p> <p>Seite 9 Zeile 24-25</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>I) Zusammenfassung der Studien in einer Meta-Analyse</p> <p>IQWiG-Dossierbewertung</p> <p>Das IQWiG hat für die Dossierbewertung zwei randomisierte klinische Prüfungen berücksichtigt (ADVANCE-2 bei Kniegelenkersatzoperationen und ADVANCE-3 bei Hüftgelenkersatzoperationen). Zum Thema Metaanalyse führt das Institut aus: „Beide Studien wurden metaanalytisch zusammengefasst. Bei vorliegender Heterogenität erfolgte die Bewertung auf Ebene der Einzelstudie, d. h. für Patienten mit elektiver Kniegelenks- oder Hüftgelenkersatzoperation getrennt.“</p> <p>Seite 4 Zeile 24-25: „Beide Studien wurden metaanalytisch zusammengefasst.“</p> <p>Seite 9 Zeile 24-25: „Der pU betrachtete die Patientenkollektive mit elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen separat voneinander und führte keine Meta-Analyse durch.“</p> <p>Position von BMS/Pfizer</p> <p>Aus Sicht von BMS/Pfizer gibt es Gründe für und gegen die Durchführung einer Meta-Analyse. Prinzipiell kann der Position des</p>	<p>Der G-BA erachtet demgegenüber jedoch eine Auswertung der Einzelstudien aus medizinischen Erwägungen als sachgerechter, da sich die Studien in Behandlungsdauer, in den beiden Indikationen Knie- und Hüftgelenkersatz, in den entsprechenden Operationsmethoden und den damit verbundenen Risiken für die</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>IQWiG gefolgt werden.</p> <p>Begründung:</p> <p>Aus Sicht von BMS/Pfizer spricht für die Durchführung einer Meta-Analyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Beide Indikationsgebiete (elektiver Hüft- und Kniegelenksersatz) gehören zur orthopädischen Hochrisikochirurgie und werden nach Leitlinien dem hohen Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) zugeordnet. b) Beide Studien wurden mit einem vergleichbaren Design mit gleichen Dosierungen und unter Verwendung gleicher Komparatoren durchgeführt (Apixaban vs. Enoxaparin). c) In beiden Studien wurden die gleichen Endpunkte und die gleiche Diagnostik verwendet. d) Die Fallzahl erhöht sich und dadurch auch die Ereignisraten <p>Gegen die Durchführung einer Meta-Analyse spricht:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Unterschiedliche Patientenkollektive (Patienten mit elektivem Hüft- bzw. Kniegelenksersatz) b) Unterschiedliche Behandlungsdauer: Bei elektivem Kniegelenksersatz wurde in beiden Gruppen eine VTE-Prophylaxe von 12 ± 2 Tage durchgeführt während für Patienten mit elektivem Hüftgelenksersatz eine VTE-Prophylaxe von 35 ± 3 Tage durchgeführt worden ist. c) Diagnostik einer TVT zu unterschiedlichen Zeitpunkten: Während bei Patienten mit elektivem Kniegelenksersatz eine 	<p>Patienten maßgeblich voneinander unterscheiden.</p> <p>So unterschieden sich die eingesetzten Operationsmethoden hinsichtlich der Verwendung einer Blutsperre (Tourniquets) und des Einsatzes von Knochenzement: In der ADVANCE-2-Studie kamen bei ca 10% der Patienten Tourniquets und bei ca 95 % der Patienten Knochenzement zum Einsatz, dem gegenüber kamen bei der ADVANCE-3 Studie bei weniger als 0,1 % der Patienten Tourniquets und bei ca 28 % der Patienten Knochenzement zum Einsatz. Die oben genannten Parameter stellen jeweils unabhängige Risikofaktoren für Thromboembolien dar und könnten in einer Metaanalyse zu Ergebnisverzerrungen in den Einzelindikationen führen. Aufgrund dessen hat der G-BA bei seiner Entscheidung zum Zusatznutzen von Apixaban die Studienergebnisse zu den Anwendungsgebieten elektive Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen auf Basis der Einzelstudienauswertungen separat betrachtet.</p> <p>Es ergeben sich aus dem Einwand keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>obligatorische Phlebographie am Tag 12 ±2 durchgeführt wurde, wurde eine obligatorische Phlebographie bei Patienten mit elektivem Hüftgelenksersatz am Tag 35 ± 3 Tage durchgeführt.</p> <p>Bei Betrachtung aller Aspekte sind BMS/Pfizer der Meinung, dass die Durchführung einer Meta-Analyse in der Nutzenbeurteilung zusätzliche Aspekte zur Ergebnissicherheit liefern kann.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	
Seite 4, Zeile 14 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>II) Festlegung des relevanten Beobachtungszeitraums für die Nutzenbewertung</p> <p>IQWiG-Bewertung</p> <p>„Insgesamt lagen 2 relevante Studien vor. In der Studie ADVANCE-2 wurden Patienten mit einer elektiven Kniegelenksersatzoperation eingeschlossen, in der Studie ADVANCE-3 Patienten mit einer elektiven Hüftgelenksersatzoperation. Beide Studien wurden doppelblind durchgeführt und beinhalteten jeweils eine Behandlungsperiode (Knie 12 ± 2 Tage; Hüfte 35 ± 3 Tage) und eine Nachbehandlungsperiode von 60 ± 5 Tagen. Für die Bewertung wurde soweit möglich das Ergebnis der Gesamtperiode herangezogen, d. h. die Kombination aus Behandlungs- und Nachbehandlungsperiode.“ (vgl. Dossierbewertung IQWiG)</p> <p>Position von BMS/Pfizer</p> <p>Aus Sicht von BMS/Pfizer ist ausschließlich die Phase mit aktiver Behandlung mit der Prüfmedikation zu berücksichtigen, die mit</p>	<p>Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien beinhalteten jeweils eine Behandlungs- und eine Nachbeobachtungsperiode. Am Ende der Behandlungsperiode wurde entsprechend dem Studienprotokoll eine obligatorische Phlebographie durchgeführt.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer diagnostischen Phlebographie endet. Dies sollte für <u>alle patientenrelevanten Endpunkte einheitlich</u> gewählt werden. Die Berücksichtigung der Nachbeobachtungsphase (das IQWiG spricht von Nachbehandlungsphase) ist nicht sachgerecht, da sie aufgrund des Ergebnisses der Phlebographie (Thrombusdetektion) zu Verzerrungen führt. So bekam eine deutlich größere Anzahl von Patienten unter der Vergleichstherapie mit Enoxaparin in der Nachbeobachtungsperiode eine therapeutische Antikoagulation aufgrund einer durch Phlebographie nachgewiesenen Thrombose.</p> <p>Begründung:</p> <p>BMS/Pfizer weisen darauf hin, dass der Begriff Nachbehandlungsperiode im betrachteten Zusammenhang ungeeignet ist, da die Patienten in diesem Zeitraum nicht alle nach bestimmten Vorgaben behandelt wurden. Sie stellt vielmehr wie im Studienprotokoll ausgewiesen eine <i>intendierte Nachbeobachtung (Intended Follow up)</i> dar, d.h., es handelt sich um einen reinen <u>Nachbeobachtungszeitraum</u>. Der Nachbeobachtungszeitraum ist u.a. in einer CHMP-Empfehlung mit dem Ziel begründet, den Zeitraum nach dem Absetzen der Therapie exakt zu beschreiben (CHMP 2008 [1]). Während dieses intendierten Nachbeobachtungszeitraums erhielt kein Patient (weder Verum- noch Kontroll-Gruppe) eine Prüfmedikation.</p>	<p>Die aufgrund der Phlebographie diagnostizierten asymptomatischen tiefen Venenthrombosen indizierten eine im Ermessen des Arztes liegende therapeutische Antikoagulation. Diese therapeutischen Behandlungen mit Antikoagulanzen in der Nachbeobachtungsperiode führen potentiell zu Verzerrungen der Studienergebnisse für die Gesamtperiode, da die therapeutische Antikoagulation bei den betroffenen Patienten genau die (positiven und negativen) Effekte beeinflusst, die der medizinische Grund für die prophylaktische Behandlung mit Antikoagulanzen in niedrigerer Dosierung sind. Dem Sachverhalt der möglichen Ergebnisverzerrung wird Rechnung getragen, indem durch den G-BA die Behandlungs- und Gesamtperioden, insbesondere für die ADVANCE-2-Studie, hinsichtlich der Endpunkte differenziert betrachtet und bewertet wurden. Insbesondere in der ADVANCE-2-Studie war der Anteil der Patienten mit einer möglichen therapeutischen Antikoagulation nach phlebografischer Erkennung einer asymptomatischen tiefen Venenthrombose hoch, und zwar bei 14,6 % im Verum-Arm und bei 24,4 % im Kontroll-Arm. Dagegen lagen diese Anteile in der ADVANCE-3-Studie nur bei rund 2 %. Der potentielle Verzerrungseffekt war daher nach Einschätzung des G-BA in der ADVANCE-2-Studie deutlich höher. Die Wertung zum Zusatznutzen trägt dieser Einschätzung Rechnung.</p> <p>Grundsätzlich wird vom G-BA eine Endpunkterhebung am Ende der Nachbeobachtungszeit als sinnvoll erachtet, um etwaige unerwünschte Ereignisse als Spätfolge der Thromboseprophylaxe zu erfassen und ggf. im Rahmen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es wird daher im Folgenden der Begriff „Nachbeobachtungszeitraum“ anstelle des Begriffs „Nachbehandlungsperiode“ verwendet.</p> <p>BMS/Pfizer legten im vorgelegten Dossier einheitlich den <u>Behandlungszeitraum</u> als maßgeblich für alle Endpunkte fest, so wie dies in den Studienprotokollen prädefiniert war. Die Studien wurden doppelblind in einem double-dummy Design durchgeführt und alle Patienten erhielten im Behandlungszeitraum gleich viele Tabletten (Apixaban oder Plazebo) und Subkutan-Injektionen (Enoxaparin oder Plazebo-Injektionen). Damit wurde das Verzerrungspotential niedrig gehalten. Der Nachbeobachtungszeitraum dient dagegen primär der Beobachtung von etwaigen unerwarteten Ereignissen als Spätfolge der Medikation im Behandlungszeitraum. In die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte sowie den primären Sicherheitsendpunkt wurde der Nachbeobachtungszeitraum nicht einbezogen.</p> <p>Das IQWiG legte darüber hinaus für die von ihm als patientenrelevant festgelegten Endpunkte unterschiedliche Beobachtungszeiträume fest:</p> <p>Für die Wirksamkeitsendpunkte symptomatische TVT, Lungenembolie (LE) und Mortalität wurde die Gesamtbeobachtungsdauer bestehend aus Behandlungszeitraum plus Nachbeobachtungszeitraum festgelegt, während für die</p>	<p>Im Beschlusstext wird für den Zeitraum nach der Behandlungsperiode der Begriff Nachbeobachtungsperiode verwendet. Beide Zeiträume werden als Gesamtperiode zusammengefasst.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Blutungsereignisse und unerwünschten Ereignisse nur der Behandlungszeitraum berücksichtigt wurde.</p> <p>Als Begründung wurde vom IQWiG aufgeführt:</p> <p>2.4.4.1 Blutungsereignisse</p> <p>Da für die Gesamtperiode zu den Blutungsendpunkten keine Auswertung vorlag, erfolgte die Bewertung auf Basis der Behandlungsperiode. Dies erscheint insgesamt unkritisch, da die Ereignisraten in der Nachbehandlungsperiode für alle Blutungsendpunkte relativ gering im Vergleich zur Behandlungsperiode waren“ (vgl. Seite 26, Dossierbewertung IQWiG).</p> <p>Gesamtrate UE</p> <p>Für die Gesamtrate UE lagen Ergebnisse für die Behandlungsperiode und die Nachbehandlungsperiode vor. Eine zusammenfassende Analyse für die Gesamtperiode fehlte. Da die überwiegende Anzahl der Ereignisse in der Behandlungsperiode auftrat und sich in der Nachbehandlungsperiode überdies kein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte, erfolgte die Bewertung allein auf Basis der Ergebnisse der Behandlungsperiode. (vgl. Seite 29, Dossierbewertung IQWiG)</p> <p>BMS/Pfizer halten die einheitliche Festlegung für alle Wirksamkeits- und Verträglichkeitsparameter auf den Behandlungszeitraum für sinnvoll und sachgerecht. Aufgrund des Studiendesigns mit einer obligatorischen Phlebographie zur Quantifizierung der regulatorisch empfohlenen Endpunkte (CHMP 2008 [1]) zum Ende des Behandlungszeitraums kommt es zu Verzerrungen im</p>	<p>Dem Sachverhalt der möglichen Ergebnisverzerrung wird Rechnung getragen, indem durch den G-BA die Behandlungs- und Gesamtperioden, insbesondere für die ADVANCE-2-Studie, hinsichtlich der Endpunkte differenziert betrachtet und bewertet</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nachbeobachtungszeitraum, da die Inzidenzen phlebographisch nachgewiesener TVT signifikant unterschiedlich zwischen der Apixaban- und der Enoxaparin-Gruppe waren: Bei nachgewiesener Thrombose erfolgte eine therapeutische Antikoagulation, wobei die Entscheidung über die genaue Vorgehensweise und Dosierung nicht in den Studienprotokollen vorgeschrieben war, sondern gemäß lokaler Standards im Ermessen des behandelnden Arztes erfolgte.</p> <p>In der Enoxaparin Gruppe wurden im Nachbeobachtungszeitraum mehr Patienten therapeutisch antikoaguliert als in der Apixaban Gruppe. Insbesondere in der ADVANCE-2-Studie ist die Größenordnung dieser Verzerrung hoch. In dieser Studie wurde unter Apixaban bei 142 (14,6%) Patienten eine TVT phlebographisch diagnostiziert, während in der Enoxaparin-Gruppe bei 243 (24,4%) Patienten eine TVT am Ende des Behandlungszeitraums nachgewiesen worden ist, die einer unmittelbaren therapeutischen Behandlung mit Antihrombotika erforderte. Dies entspricht einem höheren Anteil von absolut etwa 10 % mehr Patienten der Enoxaparin-Gruppe, die eine therapeutische Antikoagulation ab Beginn des Nachbeobachtungszeitraums erhielten.</p> <p>Zu einer ähnlichen Ungleichverteilung kam es – allerdings mit geringeren absoluten Zahlen – in der ADVANCE-3-Studie. Dort wurden unter Apixaban bei 22 (1,1%) Patienten eine TVT diagnostiziert, während in der Enoxaparin-Gruppe bei 68 (3,6%) Patienten eine TVT nachgewiesen worden ist.</p> <p>Da die Patienten mit nachgewiesener TVT in den beiden Studien</p>	<p>wurden. Insbesondere in der ADVANCE-2-Studie war der Anteil der Patienten mit einer möglichen therapeutischen Antikoagulation nach phlebografischer Erkennung einer asymptomatischen tiefen Venenthrombose hoch, und zwar bei 14,6 % im Verum-Arm und bei 24,4 % im Kontroll-Arm. Dagegen lagen diese Anteile in der ADVANCE-3-Studie nur bei rund 2 %. Der potentielle Verzerrungseffekt war daher nach Einschätzung des G-BA in der ADVANCE-2-Studie deutlich höher. Die Wertung zum Zusatznutzen trägt dieser Einschätzung Rechnung.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ADVANCE-2 und -3 deutlich ungleich verteilt waren (insgesamt 164 Patienten in der Apixaban-Gruppe und 311 Patienten in der Enoxaparin-Gruppe) und im Nachbeobachtungszeitraum initial mit niedermolekularem Heparin (NMH) in therapeutischer Dosierung (z.B. Enoxaparin) und anschließender oraler Antikoagulation (z.B. Phenprocoumon) behandelt worden sind, führt dies zu einer Verzerrung bei Betrachtung der Endpunkte im Gesamtzeitraum. Die Verzerrung ergibt sich dadurch, dass eine Therapie am Ende der Behandlungsphase durch phlebographisch diagnostizierte Thrombosen einen Einfluss insbesondere auf die in der Nachbeobachtungsphase betrachteten Endpunkte Lungenembolie und (symptomatische und asymptomatische) Thrombosen hat. Sie ist in absoluter Größenordnung insbesondere für ADVANCE-2 – bei Patienten mit elektiven Kniegelenkersatzoperationen – ausgeprägt und relevant: etwa ein Viertel der Patienten unter Enoxaparin erhielten eine Antikoagulation nach phlebographisch detektierten Thromben, während dies in der Apixaban-Gruppe lediglich bei etwa einem Siebtel der Patienten der Fall war. Mit der therapeutischen Antikoagulation wird in Konsequenz auch die Wahrscheinlichkeit für eine in der Folge auftretende Thrombose geringer. In diesem Fall wird die Ereignishäufigkeit zuungunsten von Apixaban verzerrt.</p> <p>Im Umkehrschluss könnte aus der häufigeren therapeutischen Antikoagulation in der Enoxaparin-Gruppe ein erhöhtes Blutungsrisiko abgeleitet werden. In der Tat sind in der ADVANCE-2-Studie unter Enoxaparin häufiger Blutungsereignisse in der Nachbeobachtungsphase aufgetreten (siehe Tabelle 9, Dossierbewertung IQWiG). Dies könnte auch als Hinweis für die vorliegende Verzerrung gewertet werden.</p>	<p>Dem Sachverhalt der möglichen Ergebnisverzerrung wird Rechnung getragen, indem durch den G-BA die Behandlungs- und Gesamtperioden, insbesondere für die ADVANCE-2-Studie, hinsichtlich der Endpunkte differenziert betrachtet und bewertet wurden. Insbesondere in der ADVANCE-2-Studie war der Anteil der Patienten mit einer möglichen therapeutischen Antikoagulation nach phlebografischer Erkennung einer asymptomatischen tiefen Venenthrombose hoch, und zwar bei 14,6 % im Verum-Arm und bei 24,4 % im Kontroll-Arm. Dagegen lagen diese Anteile in der ADVANCE-3-Studie nur bei rund 2 %. Der potentielle Verzerrungseffekt war daher nach Einschätzung des G-BA in der ADVANCE-2-Studie deutlich höher. Die Wertung zum Zusatznutzen trägt dieser Einschätzung Rechnung.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Verzerrung im Nachbeobachtungszeitraum ist durch das Studiendesign (diagnostische Phlebographie) bedingt, da eine diagnostizierte asymptomatische TVT unmittelbar behandlungsbedürftig ist. Asymptomatische Thrombosen werden in der Praxis – wie das IQWiG korrekt darstellt – nicht routinemäßig erfasst. Die systematische Diagnostik, insbesondere in ADVANCE-2, führt aber zu einer Ungleichverteilung von Risiken zwischen den Behandlungsgruppen in der Nachbeobachtungszeit und verzerrt in diesem Fall das Ergebnis. Daher ist die gemeinsame Betrachtung und Auswertung des Behandlungszeitraums und Nachbeobachtungszeitraums nicht sachgerecht.</p> <p>Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die vom IQWiG festgelegten patientenrelevanten Endpunkte differenziert nach Behandlungszeitraum, Nachbeobachtungszeitraum und Gesamtzeitraum. Diese Tabelle wurde von BMS/Pfizer entsprechend der vom IQWiG angewendeten Methodik um die kursiv und rot dargestellten Ergebnisse ergänzt.</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse der vom IQWiG als patientenrelevant vorgeschlagenen Endpunkte im Vergleich Apixaban vs. Enoxaparin, Patienten mit elektiver Knie- (ADVANCE-2) bzw. Hüftgelenkersatzoperation (ADVANCE-3)</p>	<p>Die in der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen wurden in den Beschluss aufgenommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																																																																																																																																																																																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th colspan="2">Apixaban</th> <th colspan="2">Enoxaparin</th> <th colspan="2">Apixaban vs. Enoxaparin</th> </tr> <tr> <th>Periode Studie</th> <th>N</th> <th>Ereignisse n (%)</th> <th>N</th> <th>Ereignisse n (%)</th> <th>RR / Peto-OR_a [95 %-KI]</th> <th>p-Wert_a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">Mortalität</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Behandlungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1528^b</td> <td>2 (0,13)^c</td> <td>1529^b</td> <td>0 (0)</td> <td>7,40 [0,46; 118,3]</td> <td>0,250^d</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2708^b</td> <td>3 (0,11)^c</td> <td>2699^b</td> <td>1 (0,04)^c</td> <td>2,71 [0,38; 19,25]</td> <td>0,625^d</td> </tr> <tr> <td>Meta-Analyse^e</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>3,79 [0,76; 18,78]</td> <td>0,10</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Nachbeobachtungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1458</td> <td>1 (0,07)</td> <td>1469</td> <td>1 (0,07)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2598</td> <td>2 (0,08)</td> <td>2577</td> <td>1 (0,04)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Gesamtzeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1528^b</td> <td>3 (0,20)</td> <td>1529^b</td> <td>1 (0,07)</td> <td>2,72 [0,38; 19,35]^c</td> <td>0,375^d</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2708^b</td> <td>5 (0,18)</td> <td>2699^b</td> <td>2 (0,07)</td> <td>2,35 [0,53; 10,35]^c</td> <td>0,453^d</td> </tr> <tr> <td>Meta-Analyse^e</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>2,48 [0,76; 8,09]</td> <td>0,132</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Morbidität</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Lungenembolie</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Behandlungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1528^b</td> <td>4 (0,26)</td> <td>1529^b</td> <td>0 (0)</td> <td>7,41 [1,04; 52,64]</td> <td>0,062^d</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2708^b</td> <td>3 (0,11)</td> <td>2699^b</td> <td>5 (0,19)</td> <td>0,60 [0,15; 2,42]</td> <td>0,507^d</td> </tr> <tr> <td>Meta-Analyse^e</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td colspan="2"><i>Heterogenität: Q = 4,18, df = 1, p = 0,04, I² = 76 %</i></td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Nachbeobachtungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1458</td> <td>3 (0,21)</td> <td>1469</td> <td>1 (0,07)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2598</td> <td>0 (0)</td> <td>2577</td> <td>4 (0,16)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Gesamtzeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1528^b</td> <td>7 (0,46)</td> <td>1529^b</td> <td>1 (0,07)</td> <td>4,50 [1,12; 18,02]^c</td> <td>0,039^d</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2708^b</td> <td>3 (0,11)</td> <td>2699^b</td> <td>9 (0,33)</td> <td>0,37 [0,12; 1,14]^c</td> <td>0,091^d</td> </tr> <tr> <td>Meta-Analyse^e</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td colspan="2"><i>Heterogenität: Q = 7,54, df = 1, p = 0,006, I² = 86,7 %</i></td> </tr> <tr> <td colspan="7">Symptomatische TVT</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Behandlungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1528^b</td> <td>3 (0,20)</td> <td>1529^b</td> <td>7 (0,46)</td> <td>0,45 [0,13; 1,55]</td> <td>0,343^d</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2708^b</td> <td>1 (0,04)</td> <td>2699^b</td> <td>5 (0,19)</td> <td>0,26 [0,05; 1,30]</td> <td>0,124^d</td> </tr> <tr> <td>Meta-Analyse^e</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0,37 [0,14; 0,98]</td> <td>0,046</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Nachbeobachtungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1458</td> <td>2 (0,14)</td> <td>1469</td> <td>1 (0,07)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2598</td> <td>0 (0)</td> <td>2577</td> <td>3 (0,12)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Gesamtzeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1528^b</td> <td>5 (0,33)</td> <td>1529^b</td> <td>8 (0,52)</td> <td>0,63 [0,21; 1,87]^c</td> <td>0,580^d</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2708^b</td> <td>1 (0,04)</td> <td>2699^b</td> <td>8 (0,30)</td> <td>0,21 [0,06; 0,78]^c</td> <td>0,021^d</td> </tr> <tr> <td>Meta-Analyse^e</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0,40 [0,17; 0,93]</td> <td>0,033</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Apixaban		Enoxaparin		Apixaban vs. Enoxaparin		Periode Studie	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	RR / Peto-OR _a [95 %-KI]	p-Wert _a	Mortalität							<i>Behandlungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1528 ^b	2 (0,13) ^c	1529 ^b	0 (0)	7,40 [0,46; 118,3]	0,250 ^d	ADVANCE-3	2708 ^b	3 (0,11) ^c	2699 ^b	1 (0,04) ^c	2,71 [0,38; 19,25]	0,625 ^d	Meta-Analyse ^e					3,79 [0,76; 18,78]	0,10	<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1458	1 (0,07)	1469	1 (0,07)	-	-	ADVANCE-3	2598	2 (0,08)	2577	1 (0,04)	-	-	<i>Gesamtzeitraum</i>							ADVANCE-2	1528 ^b	3 (0,20)	1529 ^b	1 (0,07)	2,72 [0,38; 19,35] ^c	0,375 ^d	ADVANCE-3	2708 ^b	5 (0,18)	2699 ^b	2 (0,07)	2,35 [0,53; 10,35] ^c	0,453 ^d	Meta-Analyse ^e					2,48 [0,76; 8,09]	0,132	Morbidität							Lungenembolie							<i>Behandlungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1528 ^b	4 (0,26)	1529 ^b	0 (0)	7,41 [1,04; 52,64]	0,062 ^d	ADVANCE-3	2708 ^b	3 (0,11)	2699 ^b	5 (0,19)	0,60 [0,15; 2,42]	0,507 ^d	Meta-Analyse ^e					<i>Heterogenität: Q = 4,18, df = 1, p = 0,04, I² = 76 %</i>		<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1458	3 (0,21)	1469	1 (0,07)	-	-	ADVANCE-3	2598	0 (0)	2577	4 (0,16)	-	-	<i>Gesamtzeitraum</i>							ADVANCE-2	1528 ^b	7 (0,46)	1529 ^b	1 (0,07)	4,50 [1,12; 18,02] ^c	0,039 ^d	ADVANCE-3	2708 ^b	3 (0,11)	2699 ^b	9 (0,33)	0,37 [0,12; 1,14] ^c	0,091 ^d	Meta-Analyse ^e					<i>Heterogenität: Q = 7,54, df = 1, p = 0,006, I² = 86,7 %</i>		Symptomatische TVT							<i>Behandlungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1528 ^b	3 (0,20)	1529 ^b	7 (0,46)	0,45 [0,13; 1,55]	0,343 ^d	ADVANCE-3	2708 ^b	1 (0,04)	2699 ^b	5 (0,19)	0,26 [0,05; 1,30]	0,124 ^d	Meta-Analyse ^e					0,37 [0,14; 0,98]	0,046	<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1458	2 (0,14)	1469	1 (0,07)	-	-	ADVANCE-3	2598	0 (0)	2577	3 (0,12)	-	-	<i>Gesamtzeitraum</i>							ADVANCE-2	1528 ^b	5 (0,33)	1529 ^b	8 (0,52)	0,63 [0,21; 1,87] ^c	0,580 ^d	ADVANCE-3	2708 ^b	1 (0,04)	2699 ^b	8 (0,30)	0,21 [0,06; 0,78] ^c	0,021 ^d	Meta-Analyse ^e					0,40 [0,17; 0,93]	0,033	
Endpunkt	Apixaban		Enoxaparin		Apixaban vs. Enoxaparin																																																																																																																																																																																																																																																																														
Periode Studie	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	RR / Peto-OR _a [95 %-KI]	p-Wert _a																																																																																																																																																																																																																																																																													
Mortalität																																																																																																																																																																																																																																																																																			
<i>Behandlungszeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																			
ADVANCE-2	1528 ^b	2 (0,13) ^c	1529 ^b	0 (0)	7,40 [0,46; 118,3]	0,250 ^d																																																																																																																																																																																																																																																																													
ADVANCE-3	2708 ^b	3 (0,11) ^c	2699 ^b	1 (0,04) ^c	2,71 [0,38; 19,25]	0,625 ^d																																																																																																																																																																																																																																																																													
Meta-Analyse ^e					3,79 [0,76; 18,78]	0,10																																																																																																																																																																																																																																																																													
<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																			
ADVANCE-2	1458	1 (0,07)	1469	1 (0,07)	-	-																																																																																																																																																																																																																																																																													
ADVANCE-3	2598	2 (0,08)	2577	1 (0,04)	-	-																																																																																																																																																																																																																																																																													
<i>Gesamtzeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																			
ADVANCE-2	1528 ^b	3 (0,20)	1529 ^b	1 (0,07)	2,72 [0,38; 19,35] ^c	0,375 ^d																																																																																																																																																																																																																																																																													
ADVANCE-3	2708 ^b	5 (0,18)	2699 ^b	2 (0,07)	2,35 [0,53; 10,35] ^c	0,453 ^d																																																																																																																																																																																																																																																																													
Meta-Analyse ^e					2,48 [0,76; 8,09]	0,132																																																																																																																																																																																																																																																																													
Morbidität																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Lungenembolie																																																																																																																																																																																																																																																																																			
<i>Behandlungszeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																			
ADVANCE-2	1528 ^b	4 (0,26)	1529 ^b	0 (0)	7,41 [1,04; 52,64]	0,062 ^d																																																																																																																																																																																																																																																																													
ADVANCE-3	2708 ^b	3 (0,11)	2699 ^b	5 (0,19)	0,60 [0,15; 2,42]	0,507 ^d																																																																																																																																																																																																																																																																													
Meta-Analyse ^e					<i>Heterogenität: Q = 4,18, df = 1, p = 0,04, I² = 76 %</i>																																																																																																																																																																																																																																																																														
<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																			
ADVANCE-2	1458	3 (0,21)	1469	1 (0,07)	-	-																																																																																																																																																																																																																																																																													
ADVANCE-3	2598	0 (0)	2577	4 (0,16)	-	-																																																																																																																																																																																																																																																																													
<i>Gesamtzeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																			
ADVANCE-2	1528 ^b	7 (0,46)	1529 ^b	1 (0,07)	4,50 [1,12; 18,02] ^c	0,039 ^d																																																																																																																																																																																																																																																																													
ADVANCE-3	2708 ^b	3 (0,11)	2699 ^b	9 (0,33)	0,37 [0,12; 1,14] ^c	0,091 ^d																																																																																																																																																																																																																																																																													
Meta-Analyse ^e					<i>Heterogenität: Q = 7,54, df = 1, p = 0,006, I² = 86,7 %</i>																																																																																																																																																																																																																																																																														
Symptomatische TVT																																																																																																																																																																																																																																																																																			
<i>Behandlungszeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																			
ADVANCE-2	1528 ^b	3 (0,20)	1529 ^b	7 (0,46)	0,45 [0,13; 1,55]	0,343 ^d																																																																																																																																																																																																																																																																													
ADVANCE-3	2708 ^b	1 (0,04)	2699 ^b	5 (0,19)	0,26 [0,05; 1,30]	0,124 ^d																																																																																																																																																																																																																																																																													
Meta-Analyse ^e					0,37 [0,14; 0,98]	0,046																																																																																																																																																																																																																																																																													
<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																			
ADVANCE-2	1458	2 (0,14)	1469	1 (0,07)	-	-																																																																																																																																																																																																																																																																													
ADVANCE-3	2598	0 (0)	2577	3 (0,12)	-	-																																																																																																																																																																																																																																																																													
<i>Gesamtzeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																			
ADVANCE-2	1528 ^b	5 (0,33)	1529 ^b	8 (0,52)	0,63 [0,21; 1,87] ^c	0,580 ^d																																																																																																																																																																																																																																																																													
ADVANCE-3	2708 ^b	1 (0,04)	2699 ^b	8 (0,30)	0,21 [0,06; 0,78] ^c	0,021 ^d																																																																																																																																																																																																																																																																													
Meta-Analyse ^e					0,40 [0,17; 0,93]	0,033																																																																																																																																																																																																																																																																													

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																																																																																																																																																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th colspan="2">Apixaban</th> <th colspan="2">Enoxaparin</th> <th colspan="2">Apixaban vs. Enoxaparin</th> </tr> <tr> <th>Periode Studie</th> <th>N</th> <th>Ereignisse n (%)</th> <th>N</th> <th>Ereignisse n (%)</th> <th>RR / Peto-OR^a [95 %-KI]</th> <th>p-Wert^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">Davon symptomatische proximale TVT</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Behandlungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1528^b</td> <td>1 (0,07)</td> <td>1529^b</td> <td>1 (0,07)</td> <td>1,00 [0,06; 16,01]</td> <td>1,000^d</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2708^b</td> <td>1 (0,04)</td> <td>2699^b</td> <td>4 (0,15)</td> <td>0,30 [0,05; 1,73]</td> <td>0,218^d</td> </tr> <tr> <td>Meta-Analyse^e</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0,42 [0,10; 1,86]</td> <td>0,26</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Nachbeobachtungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1458</td> <td>2 (0,14)</td> <td>1469</td> <td>1 (0,07)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2598</td> <td>0 (0)</td> <td>2577</td> <td>3 (0,12)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Gesamtzeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1528^b</td> <td>3 (0,20)</td> <td>1529^b</td> <td>2 (0,13)</td> <td>1,49 [0,26; 8,63]</td> <td>0,687^d</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2708^b</td> <td>1 (0,04)</td> <td>2699^b</td> <td>7 (0,26)</td> <td>0,22 [0,06; 0,89]</td> <td>0,039</td> </tr> <tr> <td>Meta-Analyse^e</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td colspan="2"><i>Heterogenität: Q = 2,79, df = 1, p = 0,09, I² = 64 %</i></td> </tr> <tr> <td colspan="7">Davon symptomatische distale TVT</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Behandlungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1528^b</td> <td>3 (0,20)</td> <td>1529^b</td> <td>7 (0,46)</td> <td>0,45 [0,13; 1,55]</td> <td>0,343^d</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2708^b</td> <td>1 (0,04)</td> <td>2699^b</td> <td>1 (0,04)</td> <td>1,00 [0,06; 15,94]</td> <td>1,000^d</td> </tr> <tr> <td>Meta-Analyse^e</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0,51 [0,17; 1,59]</td> <td>0,25</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Nachbeobachtungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1458</td> <td>0 (0)</td> <td>1469</td> <td>0 (0)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2598</td> <td>0 (0)</td> <td>2577</td> <td>0 (0)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Gesamtzeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1528^b</td> <td>3 (0,20)</td> <td>1529^b</td> <td>7 (0,46)</td> <td>0,45 [0,13; 1,55]</td> <td>0,343^d</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2708^b</td> <td>1 (0,04)</td> <td>2699^b</td> <td>1 (0,04)</td> <td>1,00 [0,06; 15,94]</td> <td>1,000^d</td> </tr> <tr> <td>Meta-Analyse^e</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0,51 [0,17; 1,59]</td> <td>0,25</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Nebenwirkungen</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Größere Blutungen^f oder klinisch relevante nicht größere Blutungen^g</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Behandlungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1501</td> <td>53 (3,53)</td> <td>1508</td> <td>72 (4,77)</td> <td>0,74 [0,52; 1,05]^c</td> <td>0,100^d</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2673</td> <td>129 (4,83)</td> <td>2659</td> <td>134 (5,04)</td> <td>0,96 [0,76; 1,21]^c</td> <td>0,752^d</td> </tr> <tr> <td>Meta-Analyse^h</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0,87 [0,68; 1,11]</td> <td>0,264</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Nachbeobachtungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1457</td> <td>4 (0,27)</td> <td>1469</td> <td>8 (0,54)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2599</td> <td>2 (0,08)</td> <td>2576</td> <td>9 (0,35)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Apixaban		Enoxaparin		Apixaban vs. Enoxaparin		Periode Studie	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	RR / Peto-OR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^a	Davon symptomatische proximale TVT							<i>Behandlungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1528 ^b	1 (0,07)	1529 ^b	1 (0,07)	1,00 [0,06; 16,01]	1,000 ^d	ADVANCE-3	2708 ^b	1 (0,04)	2699 ^b	4 (0,15)	0,30 [0,05; 1,73]	0,218 ^d	Meta-Analyse ^e					0,42 [0,10; 1,86]	0,26	<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1458	2 (0,14)	1469	1 (0,07)	-	-	ADVANCE-3	2598	0 (0)	2577	3 (0,12)	-	-	<i>Gesamtzeitraum</i>							ADVANCE-2	1528 ^b	3 (0,20)	1529 ^b	2 (0,13)	1,49 [0,26; 8,63]	0,687 ^d	ADVANCE-3	2708 ^b	1 (0,04)	2699 ^b	7 (0,26)	0,22 [0,06; 0,89]	0,039	Meta-Analyse ^e					<i>Heterogenität: Q = 2,79, df = 1, p = 0,09, I² = 64 %</i>		Davon symptomatische distale TVT							<i>Behandlungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1528 ^b	3 (0,20)	1529 ^b	7 (0,46)	0,45 [0,13; 1,55]	0,343 ^d	ADVANCE-3	2708 ^b	1 (0,04)	2699 ^b	1 (0,04)	1,00 [0,06; 15,94]	1,000 ^d	Meta-Analyse ^e					0,51 [0,17; 1,59]	0,25	<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1458	0 (0)	1469	0 (0)	-	-	ADVANCE-3	2598	0 (0)	2577	0 (0)	-	-	<i>Gesamtzeitraum</i>							ADVANCE-2	1528 ^b	3 (0,20)	1529 ^b	7 (0,46)	0,45 [0,13; 1,55]	0,343 ^d	ADVANCE-3	2708 ^b	1 (0,04)	2699 ^b	1 (0,04)	1,00 [0,06; 15,94]	1,000 ^d	Meta-Analyse ^e					0,51 [0,17; 1,59]	0,25	Nebenwirkungen							Größere Blutungen^f oder klinisch relevante nicht größere Blutungen^g							<i>Behandlungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1501	53 (3,53)	1508	72 (4,77)	0,74 [0,52; 1,05] ^c	0,100 ^d	ADVANCE-3	2673	129 (4,83)	2659	134 (5,04)	0,96 [0,76; 1,21] ^c	0,752 ^d	Meta-Analyse ^h					0,87 [0,68; 1,11]	0,264	<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1457	4 (0,27)	1469	8 (0,54)	-	-	ADVANCE-3	2599	2 (0,08)	2576	9 (0,35)	-	-	
Endpunkt	Apixaban		Enoxaparin		Apixaban vs. Enoxaparin																																																																																																																																																																																																																																																		
Periode Studie	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	RR / Peto-OR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^a																																																																																																																																																																																																																																																	
Davon symptomatische proximale TVT																																																																																																																																																																																																																																																							
<i>Behandlungszeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																																																							
ADVANCE-2	1528 ^b	1 (0,07)	1529 ^b	1 (0,07)	1,00 [0,06; 16,01]	1,000 ^d																																																																																																																																																																																																																																																	
ADVANCE-3	2708 ^b	1 (0,04)	2699 ^b	4 (0,15)	0,30 [0,05; 1,73]	0,218 ^d																																																																																																																																																																																																																																																	
Meta-Analyse ^e					0,42 [0,10; 1,86]	0,26																																																																																																																																																																																																																																																	
<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																																																							
ADVANCE-2	1458	2 (0,14)	1469	1 (0,07)	-	-																																																																																																																																																																																																																																																	
ADVANCE-3	2598	0 (0)	2577	3 (0,12)	-	-																																																																																																																																																																																																																																																	
<i>Gesamtzeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																																																							
ADVANCE-2	1528 ^b	3 (0,20)	1529 ^b	2 (0,13)	1,49 [0,26; 8,63]	0,687 ^d																																																																																																																																																																																																																																																	
ADVANCE-3	2708 ^b	1 (0,04)	2699 ^b	7 (0,26)	0,22 [0,06; 0,89]	0,039																																																																																																																																																																																																																																																	
Meta-Analyse ^e					<i>Heterogenität: Q = 2,79, df = 1, p = 0,09, I² = 64 %</i>																																																																																																																																																																																																																																																		
Davon symptomatische distale TVT																																																																																																																																																																																																																																																							
<i>Behandlungszeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																																																							
ADVANCE-2	1528 ^b	3 (0,20)	1529 ^b	7 (0,46)	0,45 [0,13; 1,55]	0,343 ^d																																																																																																																																																																																																																																																	
ADVANCE-3	2708 ^b	1 (0,04)	2699 ^b	1 (0,04)	1,00 [0,06; 15,94]	1,000 ^d																																																																																																																																																																																																																																																	
Meta-Analyse ^e					0,51 [0,17; 1,59]	0,25																																																																																																																																																																																																																																																	
<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																																																							
ADVANCE-2	1458	0 (0)	1469	0 (0)	-	-																																																																																																																																																																																																																																																	
ADVANCE-3	2598	0 (0)	2577	0 (0)	-	-																																																																																																																																																																																																																																																	
<i>Gesamtzeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																																																							
ADVANCE-2	1528 ^b	3 (0,20)	1529 ^b	7 (0,46)	0,45 [0,13; 1,55]	0,343 ^d																																																																																																																																																																																																																																																	
ADVANCE-3	2708 ^b	1 (0,04)	2699 ^b	1 (0,04)	1,00 [0,06; 15,94]	1,000 ^d																																																																																																																																																																																																																																																	
Meta-Analyse ^e					0,51 [0,17; 1,59]	0,25																																																																																																																																																																																																																																																	
Nebenwirkungen																																																																																																																																																																																																																																																							
Größere Blutungen^f oder klinisch relevante nicht größere Blutungen^g																																																																																																																																																																																																																																																							
<i>Behandlungszeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																																																							
ADVANCE-2	1501	53 (3,53)	1508	72 (4,77)	0,74 [0,52; 1,05] ^c	0,100 ^d																																																																																																																																																																																																																																																	
ADVANCE-3	2673	129 (4,83)	2659	134 (5,04)	0,96 [0,76; 1,21] ^c	0,752 ^d																																																																																																																																																																																																																																																	
Meta-Analyse ^h					0,87 [0,68; 1,11]	0,264																																																																																																																																																																																																																																																	
<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																																																							
ADVANCE-2	1457	4 (0,27)	1469	8 (0,54)	-	-																																																																																																																																																																																																																																																	
ADVANCE-3	2599	2 (0,08)	2576	9 (0,35)	-	-																																																																																																																																																																																																																																																	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																																																																																																																									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th colspan="2">Apixaban</th> <th colspan="2">Enoxaparin</th> <th colspan="2">Apixaban vs. Enoxaparin</th> </tr> <tr> <th>Periode Studie</th> <th>N</th> <th>Ereignisse n (%)</th> <th>N</th> <th>Ereignisse n (%)</th> <th>RR / Peto-OR_a [95 %-KI]</th> <th>p-Wert_a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">Größere Blutungen^f</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Behandlungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1501</td> <td>9 (0,60)</td> <td>1508</td> <td>14 (0,93)</td> <td>0,65 [0,29; 1,47]^c</td> <td>0,403^d</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2673</td> <td>22 (0,82)</td> <td>2659</td> <td>18 (0,68)</td> <td>1,22 [0,65; 2,27]^c</td> <td>0,635^d</td> </tr> <tr> <td>Meta-Analyse^e</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0,97 [0,59; 1,59]</td> <td>0,894</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Nachbeobachtungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1457</td> <td>0 (0)</td> <td>1469</td> <td>4 (0,27)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2599</td> <td>0 (0)</td> <td>2576</td> <td>2 (0,08)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Klinisch relevante nicht größere Blutungen^g</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Behandlungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1501</td> <td>44 (2,93)</td> <td>1508</td> <td>58 (3,85)</td> <td>0,76 [0,52; 1,12]^c</td> <td>0,190^d</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2673</td> <td>109 (4,08)</td> <td>2659</td> <td>120 (4,51)</td> <td>0,90 [0,70; 1,16]^c</td> <td>0,458^d</td> </tr> <tr> <td>Meta-Analyse^h</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0,86 [0,69; 1,06]</td> <td>0,157</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Nachbeobachtungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1457</td> <td>4 (0,27)</td> <td>1469</td> <td>4 (0,27)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2599</td> <td>2 (0,08)</td> <td>2576</td> <td>7 (0,27)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="7">UE-Blutungen</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Behandlungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1501</td> <td>90 (6,00)^c</td> <td>1508</td> <td>112 (7,43)^c</td> <td>0,81 [0,62; 1,06]^c</td> <td>0,126^d</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2673</td> <td>268 (10,03)^c</td> <td>2659</td> <td>268 (10,08)^c</td> <td>0,99 [0,85; 1,17]^c</td> <td>0,964^d</td> </tr> <tr> <td>Meta-Analyse^h</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Heterogenität: Q = 1,72, df = 1, p = 0,190, I² = 41,7 %</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Nachbeobachtungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1457</td> <td>9 (0,62)^c</td> <td>1469</td> <td>11 (0,75)^c</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2599</td> <td>15 (0,58)^c</td> <td>2576</td> <td>21 (0,82)^c</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="7">SUE-Blutungen</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Gesamtzeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1501ⁱ</td> <td>8ⁱ (0,53)^c</td> <td>1508ⁱ</td> <td>14ⁱ (0,93)^c</td> <td>0,58 [0,25; 1,34]^e</td> <td>0,285^d</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2673ⁱ</td> <td>25ⁱ (0,94)^c</td> <td>2659ⁱ</td> <td>9ⁱ (0,34)^c</td> <td>2,56 [1,31; 5,03]^e</td> <td>0,009^d</td> </tr> <tr> <td>Meta-Analyse^e</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Heterogenität: Q = 7,33, df = 1, p = 0,007, I² = 86,4</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Apixaban		Enoxaparin		Apixaban vs. Enoxaparin		Periode Studie	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	RR / Peto-OR _a [95 %-KI]	p-Wert _a	Größere Blutungen^f							<i>Behandlungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1501	9 (0,60)	1508	14 (0,93)	0,65 [0,29; 1,47] ^c	0,403 ^d	ADVANCE-3	2673	22 (0,82)	2659	18 (0,68)	1,22 [0,65; 2,27] ^c	0,635 ^d	Meta-Analyse ^e					0,97 [0,59; 1,59]	0,894	<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1457	0 (0)	1469	4 (0,27)	-	-	ADVANCE-3	2599	0 (0)	2576	2 (0,08)	-	-	Klinisch relevante nicht größere Blutungen^g							<i>Behandlungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1501	44 (2,93)	1508	58 (3,85)	0,76 [0,52; 1,12] ^c	0,190 ^d	ADVANCE-3	2673	109 (4,08)	2659	120 (4,51)	0,90 [0,70; 1,16] ^c	0,458 ^d	Meta-Analyse ^h					0,86 [0,69; 1,06]	0,157	<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1457	4 (0,27)	1469	4 (0,27)	-	-	ADVANCE-3	2599	2 (0,08)	2576	7 (0,27)	-	-	UE-Blutungen							<i>Behandlungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1501	90 (6,00) ^c	1508	112 (7,43) ^c	0,81 [0,62; 1,06] ^c	0,126 ^d	ADVANCE-3	2673	268 (10,03) ^c	2659	268 (10,08) ^c	0,99 [0,85; 1,17] ^c	0,964 ^d	Meta-Analyse ^h						Heterogenität: Q = 1,72, df = 1, p = 0,190, I ² = 41,7 %	<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1457	9 (0,62) ^c	1469	11 (0,75) ^c	-	-	ADVANCE-3	2599	15 (0,58) ^c	2576	21 (0,82) ^c	-	-	SUE-Blutungen							<i>Gesamtzeitraum</i>							ADVANCE-2	1501 ⁱ	8 ⁱ (0,53) ^c	1508 ⁱ	14 ⁱ (0,93) ^c	0,58 [0,25; 1,34] ^e	0,285 ^d	ADVANCE-3	2673 ⁱ	25 ⁱ (0,94) ^c	2659 ⁱ	9 ⁱ (0,34) ^c	2,56 [1,31; 5,03] ^e	0,009 ^d	Meta-Analyse ^e						Heterogenität: Q = 7,33, df = 1, p = 0,007, I ² = 86,4	
Endpunkt	Apixaban		Enoxaparin		Apixaban vs. Enoxaparin																																																																																																																																																																																																																						
Periode Studie	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	RR / Peto-OR _a [95 %-KI]	p-Wert _a																																																																																																																																																																																																																					
Größere Blutungen^f																																																																																																																																																																																																																											
<i>Behandlungszeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																											
ADVANCE-2	1501	9 (0,60)	1508	14 (0,93)	0,65 [0,29; 1,47] ^c	0,403 ^d																																																																																																																																																																																																																					
ADVANCE-3	2673	22 (0,82)	2659	18 (0,68)	1,22 [0,65; 2,27] ^c	0,635 ^d																																																																																																																																																																																																																					
Meta-Analyse ^e					0,97 [0,59; 1,59]	0,894																																																																																																																																																																																																																					
<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																											
ADVANCE-2	1457	0 (0)	1469	4 (0,27)	-	-																																																																																																																																																																																																																					
ADVANCE-3	2599	0 (0)	2576	2 (0,08)	-	-																																																																																																																																																																																																																					
Klinisch relevante nicht größere Blutungen^g																																																																																																																																																																																																																											
<i>Behandlungszeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																											
ADVANCE-2	1501	44 (2,93)	1508	58 (3,85)	0,76 [0,52; 1,12] ^c	0,190 ^d																																																																																																																																																																																																																					
ADVANCE-3	2673	109 (4,08)	2659	120 (4,51)	0,90 [0,70; 1,16] ^c	0,458 ^d																																																																																																																																																																																																																					
Meta-Analyse ^h					0,86 [0,69; 1,06]	0,157																																																																																																																																																																																																																					
<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																											
ADVANCE-2	1457	4 (0,27)	1469	4 (0,27)	-	-																																																																																																																																																																																																																					
ADVANCE-3	2599	2 (0,08)	2576	7 (0,27)	-	-																																																																																																																																																																																																																					
UE-Blutungen																																																																																																																																																																																																																											
<i>Behandlungszeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																											
ADVANCE-2	1501	90 (6,00) ^c	1508	112 (7,43) ^c	0,81 [0,62; 1,06] ^c	0,126 ^d																																																																																																																																																																																																																					
ADVANCE-3	2673	268 (10,03) ^c	2659	268 (10,08) ^c	0,99 [0,85; 1,17] ^c	0,964 ^d																																																																																																																																																																																																																					
Meta-Analyse ^h						Heterogenität: Q = 1,72, df = 1, p = 0,190, I ² = 41,7 %																																																																																																																																																																																																																					
<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																											
ADVANCE-2	1457	9 (0,62) ^c	1469	11 (0,75) ^c	-	-																																																																																																																																																																																																																					
ADVANCE-3	2599	15 (0,58) ^c	2576	21 (0,82) ^c	-	-																																																																																																																																																																																																																					
SUE-Blutungen																																																																																																																																																																																																																											
<i>Gesamtzeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																											
ADVANCE-2	1501 ⁱ	8 ⁱ (0,53) ^c	1508 ⁱ	14 ⁱ (0,93) ^c	0,58 [0,25; 1,34] ^e	0,285 ^d																																																																																																																																																																																																																					
ADVANCE-3	2673 ⁱ	25 ⁱ (0,94) ^c	2659 ⁱ	9 ⁱ (0,34) ^c	2,56 [1,31; 5,03] ^e	0,009 ^d																																																																																																																																																																																																																					
Meta-Analyse ^e						Heterogenität: Q = 7,33, df = 1, p = 0,007, I ² = 86,4																																																																																																																																																																																																																					

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																																																																																																																																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th colspan="2">Apixaban</th> <th colspan="2">Enoxaparin</th> <th colspan="2">Apixaban vs. Enoxaparin</th> </tr> <tr> <th>Periode Studie</th> <th>N</th> <th>Ereignisse n (%)</th> <th>N</th> <th>Ereignisse n (%)</th> <th>RR / Peto-OR_a [95 %-KI]</th> <th>p-Wert_a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">Gesamtrate UE</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Behandlungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1501</td> <td>786 (52,37)</td> <td>1508</td> <td>836 (55,44)</td> <td>0,94 [0,88; 1,01]</td> <td>0,093^d</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2673</td> <td>1752 (65,54)</td> <td>2659</td> <td>1811 (68,11)</td> <td>0,96 [0,93; 1,00]</td> <td>0,048^d</td> </tr> <tr> <td>Meta-Analyse^h</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0,96 [0,93, 0,99]</td> <td>0,010</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Nachbeobachtungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1457</td> <td>167 (11,46)^c</td> <td>1469</td> <td>168 (11,44)^c</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2599</td> <td>318 (12,24)^c</td> <td>2576</td> <td>324 (12,58)^c</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Davon TVT</i></td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Behandlungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1501</td> <td>99 (6,60)^c</td> <td>1508</td> <td>148 (9,81)^c</td> <td>0,67 [0,53; 0,86]^c</td> <td>0,001^d</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2673</td> <td>45 (1,68)^c</td> <td>2659</td> <td>69 (2,59)^c</td> <td>0,65 [0,45; 0,94]^c</td> <td>0,023^d</td> </tr> <tr> <td>Meta-Analyse^h</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0,66 [0,54, 0,82]</td> <td>< 0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Nachbeobachtungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1457</td> <td>7 (0,48)^c</td> <td>1469</td> <td>10 (0,68)^c</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2599</td> <td>2 (0,08)^c</td> <td>2576</td> <td>12 (0,47)^c</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Gesamtrate SUE</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Behandlungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1501</td> <td>72 (4,79)</td> <td>1508</td> <td>88 (5,84)</td> <td>0,82 [0,61; 1,11]</td> <td>0,223^d</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2673</td> <td>184 (6,88)</td> <td>2659</td> <td>172 (6,47)</td> <td>1,06 [0,87; 1,30]</td> <td>0,547^d</td> </tr> <tr> <td>Meta-Analyse^h</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7" style="text-align: center;">Heterogenität: Q = 1,94, df = 1, p = 0,164, I² = 48,4 %</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Nachbeobachtungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1457</td> <td>13 (0,89)^c</td> <td>1469</td> <td>15 (1,02)^c</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2599</td> <td>18 (0,69)^c</td> <td>2576</td> <td>18 (0,70)^c</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Davon TVT</i></td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Behandlungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1501</td> <td>11 (0,73)^c</td> <td>1508</td> <td>22 (1,46)^c</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2673</td> <td>8 (0,30)^c</td> <td>2659</td> <td>18 (0,68)^c</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Nachbeobachtungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1457</td> <td>0 (0)</td> <td>1469</td> <td>3 (0,20)^c</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2599</td> <td>0 (0)</td> <td>2576</td> <td>0 (0)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Apixaban		Enoxaparin		Apixaban vs. Enoxaparin		Periode Studie	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	RR / Peto-OR _a [95 %-KI]	p-Wert _a	Gesamtrate UE							<i>Behandlungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1501	786 (52,37)	1508	836 (55,44)	0,94 [0,88; 1,01]	0,093 ^d	ADVANCE-3	2673	1752 (65,54)	2659	1811 (68,11)	0,96 [0,93; 1,00]	0,048 ^d	Meta-Analyse ^h					0,96 [0,93, 0,99]	0,010	<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1457	167 (11,46) ^c	1469	168 (11,44) ^c	-	-	ADVANCE-3	2599	318 (12,24) ^c	2576	324 (12,58) ^c	-	-	<i>Davon TVT</i>							<i>Behandlungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1501	99 (6,60) ^c	1508	148 (9,81) ^c	0,67 [0,53; 0,86] ^c	0,001 ^d	ADVANCE-3	2673	45 (1,68) ^c	2659	69 (2,59) ^c	0,65 [0,45; 0,94] ^c	0,023 ^d	Meta-Analyse ^h					0,66 [0,54, 0,82]	< 0,001	<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1457	7 (0,48) ^c	1469	10 (0,68) ^c	-	-	ADVANCE-3	2599	2 (0,08) ^c	2576	12 (0,47) ^c	-	-	Gesamtrate SUE							<i>Behandlungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1501	72 (4,79)	1508	88 (5,84)	0,82 [0,61; 1,11]	0,223 ^d	ADVANCE-3	2673	184 (6,88)	2659	172 (6,47)	1,06 [0,87; 1,30]	0,547 ^d	Meta-Analyse ^h							Heterogenität: Q = 1,94, df = 1, p = 0,164, I ² = 48,4 %							<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1457	13 (0,89) ^c	1469	15 (1,02) ^c	-	-	ADVANCE-3	2599	18 (0,69) ^c	2576	18 (0,70) ^c	-	-	<i>Davon TVT</i>							<i>Behandlungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1501	11 (0,73) ^c	1508	22 (1,46) ^c	-	-	ADVANCE-3	2673	8 (0,30) ^c	2659	18 (0,68) ^c	-	-	<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1457	0 (0)	1469	3 (0,20) ^c	-	-	ADVANCE-3	2599	0 (0)	2576	0 (0)	-	-	
Endpunkt	Apixaban		Enoxaparin		Apixaban vs. Enoxaparin																																																																																																																																																																																																																																											
Periode Studie	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	RR / Peto-OR _a [95 %-KI]	p-Wert _a																																																																																																																																																																																																																																										
Gesamtrate UE																																																																																																																																																																																																																																																
<i>Behandlungszeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																																																
ADVANCE-2	1501	786 (52,37)	1508	836 (55,44)	0,94 [0,88; 1,01]	0,093 ^d																																																																																																																																																																																																																																										
ADVANCE-3	2673	1752 (65,54)	2659	1811 (68,11)	0,96 [0,93; 1,00]	0,048 ^d																																																																																																																																																																																																																																										
Meta-Analyse ^h					0,96 [0,93, 0,99]	0,010																																																																																																																																																																																																																																										
<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																																																
ADVANCE-2	1457	167 (11,46) ^c	1469	168 (11,44) ^c	-	-																																																																																																																																																																																																																																										
ADVANCE-3	2599	318 (12,24) ^c	2576	324 (12,58) ^c	-	-																																																																																																																																																																																																																																										
<i>Davon TVT</i>																																																																																																																																																																																																																																																
<i>Behandlungszeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																																																
ADVANCE-2	1501	99 (6,60) ^c	1508	148 (9,81) ^c	0,67 [0,53; 0,86] ^c	0,001 ^d																																																																																																																																																																																																																																										
ADVANCE-3	2673	45 (1,68) ^c	2659	69 (2,59) ^c	0,65 [0,45; 0,94] ^c	0,023 ^d																																																																																																																																																																																																																																										
Meta-Analyse ^h					0,66 [0,54, 0,82]	< 0,001																																																																																																																																																																																																																																										
<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																																																
ADVANCE-2	1457	7 (0,48) ^c	1469	10 (0,68) ^c	-	-																																																																																																																																																																																																																																										
ADVANCE-3	2599	2 (0,08) ^c	2576	12 (0,47) ^c	-	-																																																																																																																																																																																																																																										
Gesamtrate SUE																																																																																																																																																																																																																																																
<i>Behandlungszeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																																																
ADVANCE-2	1501	72 (4,79)	1508	88 (5,84)	0,82 [0,61; 1,11]	0,223 ^d																																																																																																																																																																																																																																										
ADVANCE-3	2673	184 (6,88)	2659	172 (6,47)	1,06 [0,87; 1,30]	0,547 ^d																																																																																																																																																																																																																																										
Meta-Analyse ^h																																																																																																																																																																																																																																																
Heterogenität: Q = 1,94, df = 1, p = 0,164, I ² = 48,4 %																																																																																																																																																																																																																																																
<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																																																
ADVANCE-2	1457	13 (0,89) ^c	1469	15 (1,02) ^c	-	-																																																																																																																																																																																																																																										
ADVANCE-3	2599	18 (0,69) ^c	2576	18 (0,70) ^c	-	-																																																																																																																																																																																																																																										
<i>Davon TVT</i>																																																																																																																																																																																																																																																
<i>Behandlungszeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																																																
ADVANCE-2	1501	11 (0,73) ^c	1508	22 (1,46) ^c	-	-																																																																																																																																																																																																																																										
ADVANCE-3	2673	8 (0,30) ^c	2659	18 (0,68) ^c	-	-																																																																																																																																																																																																																																										
<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>																																																																																																																																																																																																																																																
ADVANCE-2	1457	0 (0)	1469	3 (0,20) ^c	-	-																																																																																																																																																																																																																																										
ADVANCE-3	2599	0 (0)	2576	0 (0)	-	-																																																																																																																																																																																																																																										

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																													
	<table border="1" data-bbox="282 435 1068 703"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th colspan="2">Apixaban</th> <th colspan="2">Enoxaparin</th> <th colspan="2">Apixaban vs. Enoxaparin</th> </tr> <tr> <th>Periode Studie</th> <th>N</th> <th>Ereignisse n (%)</th> <th>N</th> <th>Ereignisse n (%)</th> <th>RR / Peto-OR_a [95 %-KI]</th> <th>p-Wert_a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">Therapieabbrüche wegen UE</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Behandlungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1501</td> <td>40 (2,66)</td> <td>1508</td> <td>44 (2,92)</td> <td>0,91 [0,60; 1,39]</td> <td>0,740^d</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2673</td> <td>91 (3,40)</td> <td>2659</td> <td>111 (4,17)</td> <td>0,82 [0,62; 1,07]</td> <td>0,151^d</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Meta-Analyse^h</td> <td>0,84 [0,67; 1,06]</td> <td>0,143</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Davon TVT</i></td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Behandlungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1501</td> <td>10 (0,67)^c</td> <td>1508</td> <td>11 (0,73)^c</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2673</td> <td>6 (0,22)^c</td> <td>2659</td> <td>7 (0,26)^c</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>vgl. IQWiG Dossierbewertung: a: Effekte (Effektschätzer, Konfidenzintervall, p-Wert) wurden immer dann berechnet und dargestellt, wenn sie für die Interpretation der Ergebnisse notwendig waren. Angabe des Peto-OR (eigene Berechnung) statt RR bei Ereigniszahlen von 1 % und weniger in mindestens einer Zelle. b: Alle randomisierten Patienten. c: Eigene Berechnung. d: Eigene Berechnung, exakter Fisher-Test. e: Eigene Berechnung, Meta-Analyse, Modell mit festem Effekt für Peto-OR bei Ereigniszahlen von 1 % und weniger in mindestens einer Zelle. f: Mindestens eines der folgenden Kriterien: Abfall des Hb-Wertes von ≥ 2 g / dl innerhalb von 24 Stunden, Transfusion von ≥ 2 Einheiten, Blutungen an kritischen Stellen (intrakranial, intraspinal, intraokular, perikardial, operiertes Gelenk, Re-Operation oder Intervention, retroperitoneal, intramuskulär mit Kompartmentsyndrom) und tödliche Blutungen. g: Akute klinisch offenkundige Blutung wie Nasenbluten (Dauer ≥ 5 min und Behandlung erforderlich), gastrointestinale Blutungen (Erbrechen, Endoskopie oder Stuhlgang), Blut im Urin (Dauer ≥ 24 Stunden), Prellung / Hauteinblutungen, Hämatom, blutiges Sekret beim Husten. h:</p>	Endpunkt	Apixaban		Enoxaparin		Apixaban vs. Enoxaparin		Periode Studie	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	RR / Peto-OR _a [95 %-KI]	p-Wert _a	Therapieabbrüche wegen UE							<i>Behandlungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1501	40 (2,66)	1508	44 (2,92)	0,91 [0,60; 1,39]	0,740 ^d	ADVANCE-3	2673	91 (3,40)	2659	111 (4,17)	0,82 [0,62; 1,07]	0,151 ^d	Meta-Analyse ^h					0,84 [0,67; 1,06]	0,143	<i>Davon TVT</i>							<i>Behandlungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1501	10 (0,67) ^c	1508	11 (0,73) ^c	-	-	ADVANCE-3	2673	6 (0,22) ^c	2659	7 (0,26) ^c	-	-	
Endpunkt	Apixaban		Enoxaparin		Apixaban vs. Enoxaparin																																																																										
Periode Studie	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	RR / Peto-OR _a [95 %-KI]	p-Wert _a																																																																									
Therapieabbrüche wegen UE																																																																															
<i>Behandlungszeitraum</i>																																																																															
ADVANCE-2	1501	40 (2,66)	1508	44 (2,92)	0,91 [0,60; 1,39]	0,740 ^d																																																																									
ADVANCE-3	2673	91 (3,40)	2659	111 (4,17)	0,82 [0,62; 1,07]	0,151 ^d																																																																									
Meta-Analyse ^h					0,84 [0,67; 1,06]	0,143																																																																									
<i>Davon TVT</i>																																																																															
<i>Behandlungszeitraum</i>																																																																															
ADVANCE-2	1501	10 (0,67) ^c	1508	11 (0,73) ^c	-	-																																																																									
ADVANCE-3	2673	6 (0,22) ^c	2659	7 (0,26) ^c	-	-																																																																									

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eigene Berechnung, Meta-Analyse, Modell mit zufälligen Effekten (nach DerSimonian und Laird [4]). i: Eigene Berechnung, die SUE – Blutungen für die Gesamtstudiendauer wurden aus den „Listing of Bleeding-Related Adverse Events – Enrolled Subjects“ der jeweiligen Studienberichte entnommen. Allen aufgeführten Patienten wurde aber eine Behandlung zugeordnet, sodass hier Bezug auf die „treated subjects“ genommen werden kann.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVT: tiefe Beinvenenthrombose; UE: unerwünschtes Ereignis.</p> <p>Zusammenfassend ist aus Sicht von BMS/Pfizer in dem vorliegenden Fall der Behandlungszeitraum für die Bestimmung eines Zusatznutzens von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie maßgeblich.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Einheitlich ist für alle patientenrelevanten Endpunkte der Behandlungszeitraum als maßgeblicher Beobachtungszeitraum festzulegen.</p>	
Seite 4-5, Seite 5 Zeile 35 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>III) Bewertung der Lungenembolien</p> <p>IQWiG-Bewertung</p>	Für den patientenrelevanten Endpunkt „Lungenembolie“ sind die

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Die Ergebnisse für Lungenembolien wurden aufgrund bestehender Heterogenität ($p < 0,2$) nicht metaanalytisch zusammengefasst. Auf Basis der Einzelstudienresultate zeigte sich in der ADVANCE-2-Studie (Knie-OP) ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Apixaban. In der ADVANCE-3-Studie (Hüft-OP) war die Rate an Lungenembolien unter Enoxaparin zwar erhöht, das Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant. Die Resultate werden als Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Apixaban für diesen Endpunkt bei Patienten mit einer elektiven Kniegelenkersatzoperation gewertet. Für Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation ist ein Zusatznutzen von Apixaban für den Endpunkt Lungenembolien nicht belegt.“ (vgl. Seite 4-5 Dossierbewertung IQWiG)</p> <p>Position von BMS/Pfizer</p> <p>Die Berücksichtigung der Gesamtbeobachtungsdauer ist nicht sachgerecht (siehe auch Punkt II). Unter Berücksichtigung des aus Sicht von BMS/Pfizer relevanten Behandlungszeitraums ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in beiden Studien. Die bestehenden numerischen Unterschiede zuungunsten von Apixaban in der ADVANCE-2-Studie sind durch die außergewöhnlich geringe Häufigkeit von Lungenembolien in der Enoxaparin-Gruppe – insbesondere im Vergleich zu anderen verfügbaren klinischen Studien (RECORD-3 und RE-MODEL) – erklärbar. Es ergibt sich somit kein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Apixaban für Patienten mit einer elektiven Kniegelenkersatzoperation für den Endpunkt Lungenembolien</p>	<p>Ergebnisse der ADVANCE -2 Studie für die Behandlungsphase und die Gesamtperiode hinsichtlich der abschließenden Bewertung differenziert zu betrachten. In der für die Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie wurden während der Behandlungsperiode unter Apixaban vier Lungenembolien (0,26 %) und unter Enoxaparin keine Lungenembolie (0%) diagnostiziert. Für diesen Zeitrahmen waren die Ergebnisse jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,062$). Bei Betrachtung der Gesamtperiode zeigte sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Apixaban ($p = 0,039$), so traten unter Apixaban sieben Lungenembolien (0,46 %) versus einer Lungenembolie (0,07 %) unter Enoxaparin auf. Bei der klinischen Bewertung dieses statistischen Ergebnisses ist vom G-BA insbesondere das potentielle Verzerrungspotential für die Gesamtperiode in dieser Studie berücksichtigt worden. So wurden in der ADVANCE-2 Studie nicht patientenrelevante asymptomatische tiefe Venenthrombosen bei 24,4 % der Patienten im Enoxaparin-Arm und bei 14,6 % der Patienten im Apixaban-Arm diagnostiziert. Aufgrund dieser Diagnosen wurde gegebenenfalls eine im Ermessen des Arztes liegende therapeutische Antikoagulation initiiert, die das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen sowie von Blutungen beeinflussen könnte. Eine Bewertung dieses Ergebnisses ist daher mit den vorhandenen Studiendaten nicht abschließend möglich. Aufgrund der in der ADVANCE-2 Studie hohen Anzahl der Patienten, die aufgrund einer phlebografisch diagnostizierten asymptomatischen tiefen Venenthrombose eine Antikoagulation erhalten haben könnten, als auch unter Berücksichtigung der in den beiden Behandlungsarmen unterschiedlichen Häufigkeit sind die Ergebnisse der Gesamtbeobachtungszeit und hier insbesondere</p>

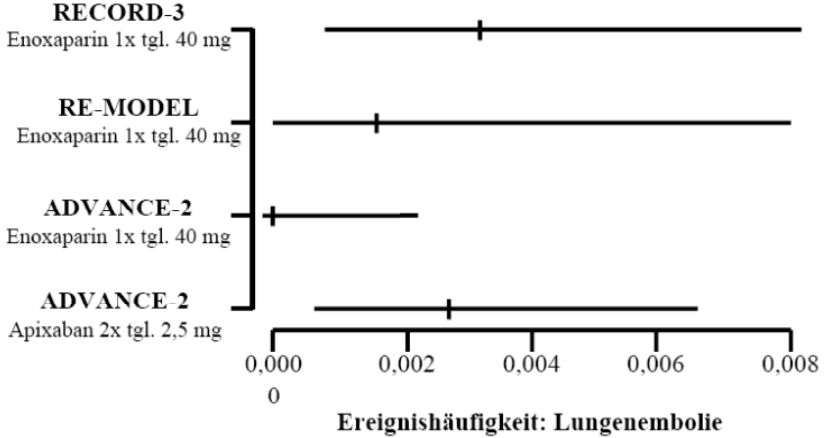
Stellungnehmer: *Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Pfizer Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Begründung:</p> <p>Bei der Lungenembolie handelt es sich um eine partielle oder vollständige Verlegung der Lungenarterien durch eingeschwemmte Blutgerinnsel aus der peripheren venösen Strombahn (AWMF 065/002, 2010 [2]). Die Lungenembolie resultiert daher von der Ablösung eines Thrombus aus den tiefen Beinvenen (proximal und/oder distal), sie ist daher die Folge einer TVT. Um den engen klinischen Zusammenhang zwischen beiden Krankheitsbildern darzustellen, wird auch von der Erkrankung der venösen Thromboembolie (VTE) gesprochen (AWMF 065/002, 2010 [2]).</p>	<p>der Endpunkt „Lungenembolien“ nur eingeschränkt bewertbar.</p> <p>Aus diesen Erwägungen heraus wirkt sich die Studien-Datenlage für die Gesamtbeobachtungsperiode auf die Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei Patienten mit elektiver Kniegelenksoperation nur beschränkt aus und führt nicht zu einer Bewertung eines geringeren Nutzens von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Es ergeben sich für den G-BA in der Gesamtbetrachtung der Datenlage keine Belege für einen größeren bzw. geringeren Nutzen als auch größeren Schaden von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>
Seite 4-5, Seite 5 Zeile 35 ff	<p>Die Ergebnisse zu dem sowohl von BMS/Pfizer wie auch vom IQWiG als patientenrelevant definierten Endpunkt Lungenembolie sind in der nachfolgenden Tabelle – jeweils für den Behandlungszeitraum, Nachbeobachtungszeitraum sowie Gesamtzeitraum dargestellt. Diese Tabelle wurde von BMS/Pfizer entsprechend der vom IQWiG angewendeten Methodik um die kursiv dargestellten Ergebnisse ergänzt.</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse zu Lungenembolien im Vergleich Apixaban vs. Enoxaparin, Patienten mit elektiver Knie- (ADVANCE-2) bzw. Hüftgelenkersatzoperation (ADVANCE-3)</p>	<p>Die in der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen für die Behandlungsperiode wurden in den Beschluss aufgenommen, da Behandlungsphase und die Gesamtperiode hinsichtlich der abschließenden Bewertung differenziert zu betrachtet wurden</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th colspan="2">Apixaban</th> <th colspan="2">Enoxaparin</th> <th colspan="2">Apixaban vs. Enoxaparin</th> </tr> <tr> <th>Periode Studie</th> <th>N</th> <th>Ereignisse n (%)</th> <th>N</th> <th>Ereignisse n (%)</th> <th>RR / Peto-OR_a [95 %-KI]</th> <th>p-Wert_a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">Lungenembolie</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Behandlungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1528^b</td> <td>4 (0,26)</td> <td>1529^b</td> <td>0 (0)</td> <td>7,41 [1,04; 52,64]</td> <td>0,062^d</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2708^b</td> <td>3 (0,11)</td> <td>2699^b</td> <td>5 (0,19)</td> <td>0,60 [0,15; 2,42]</td> <td>0,507^d</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Meta-Analyse^e <i>Heterogenität: Q = 4,18, df = 1, p = 0,04, I² = 76 %</i></td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Nachbeobachtungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1458</td> <td>3 (0,21)</td> <td>1469</td> <td>1 (0,07)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2598</td> <td>0 (0)</td> <td>2577</td> <td>4 (0,16)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Gesamtzeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1528^b</td> <td>7 (0,46)</td> <td>1529^b</td> <td>1 (0,07)</td> <td>4,50 [1,12; 18,02]^c</td> <td>0,039^d</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2708^b</td> <td>3 (0,11)</td> <td>2699^b</td> <td>9 (0,33)</td> <td>0,37 [0,12; 1,14]^c</td> <td>0,091^d</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Meta-Analyse^e <i>Heterogenität: Q = 7,54, df = 1, p = 0,006, I² = 86,7 %</i></td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Apixaban		Enoxaparin		Apixaban vs. Enoxaparin		Periode Studie	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	RR / Peto-OR _a [95 %-KI]	p-Wert _a	Lungenembolie							<i>Behandlungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1528 ^b	4 (0,26)	1529 ^b	0 (0)	7,41 [1,04; 52,64]	0,062 ^d	ADVANCE-3	2708 ^b	3 (0,11)	2699 ^b	5 (0,19)	0,60 [0,15; 2,42]	0,507 ^d	Meta-Analyse ^e <i>Heterogenität: Q = 4,18, df = 1, p = 0,04, I² = 76 %</i>							<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1458	3 (0,21)	1469	1 (0,07)	-	-	ADVANCE-3	2598	0 (0)	2577	4 (0,16)	-	-	<i>Gesamtzeitraum</i>							ADVANCE-2	1528 ^b	7 (0,46)	1529 ^b	1 (0,07)	4,50 [1,12; 18,02] ^c	0,039 ^d	ADVANCE-3	2708 ^b	3 (0,11)	2699 ^b	9 (0,33)	0,37 [0,12; 1,14] ^c	0,091 ^d	Meta-Analyse ^e <i>Heterogenität: Q = 7,54, df = 1, p = 0,006, I² = 86,7 %</i>							
Endpunkt	Apixaban		Enoxaparin		Apixaban vs. Enoxaparin																																																																																															
Periode Studie	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	RR / Peto-OR _a [95 %-KI]	p-Wert _a																																																																																														
Lungenembolie																																																																																																				
<i>Behandlungszeitraum</i>																																																																																																				
ADVANCE-2	1528 ^b	4 (0,26)	1529 ^b	0 (0)	7,41 [1,04; 52,64]	0,062 ^d																																																																																														
ADVANCE-3	2708 ^b	3 (0,11)	2699 ^b	5 (0,19)	0,60 [0,15; 2,42]	0,507 ^d																																																																																														
Meta-Analyse ^e <i>Heterogenität: Q = 4,18, df = 1, p = 0,04, I² = 76 %</i>																																																																																																				
<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>																																																																																																				
ADVANCE-2	1458	3 (0,21)	1469	1 (0,07)	-	-																																																																																														
ADVANCE-3	2598	0 (0)	2577	4 (0,16)	-	-																																																																																														
<i>Gesamtzeitraum</i>																																																																																																				
ADVANCE-2	1528 ^b	7 (0,46)	1529 ^b	1 (0,07)	4,50 [1,12; 18,02] ^c	0,039 ^d																																																																																														
ADVANCE-3	2708 ^b	3 (0,11)	2699 ^b	9 (0,33)	0,37 [0,12; 1,14] ^c	0,091 ^d																																																																																														
Meta-Analyse ^e <i>Heterogenität: Q = 7,54, df = 1, p = 0,006, I² = 86,7 %</i>																																																																																																				
Seite 4-5, Seite 5 Zeile 35 ff.	<p>vgl. IQWiG Dossierbewertung: a: Effekte (Effektschätzer, Konfidenzintervall, p-Wert) wurden immer dann berechnet und dargestellt, wenn sie für die Interpretation der Ergebnisse notwendig waren. Angabe des Peto-OR (eigene Berechnung) statt RR bei Ereigniszahlen von 1 % und weniger in mindestens einer Zelle. b: Alle randomisierten Patienten. c: Eigene Berechnung. d: Eigene Berechnung, exakter Fisher-Test. e: Eigene Berechnung, Meta-Analyse, Modell mit festem Effekt für Peto-OR bei Ereigniszahlen von 1 % und weniger in mindestens einer Zelle. f: Mindestens eines der folgenden Kriterien: Abfall des Hb-Wertes von ≥ 2 g / dl innerhalb von 24 Stunden, Transfusion von ≥ 2 Einheiten, Blutungen an kritischen Stellen (intrakranial, intraspinal, intraokular, perikardial, operiertes Gelenk, Re-Operation oder Intervention, retroperitoneal, intramuskulär mit Kompartmentsyndrom) und tödliche Blutungen. g: Akute klinisch offenkundige Blutung wie Nasenbluten (Dauer ≥ 5 min und Behandlung erforderlich), gastrointestinale Blutungen (Erbrechen, Endoskopie oder Stuhlgang), Blut im Urin (Dauer ≥ 24 Stunden), Prellung / Hauteinblutungen, Hämatom, blutiges Sekret beim Husten. h: Eigene Berechnung, Meta-Analyse, Modell mit zufälligen Effekten (nach DerSimonian und Laird [4]). i: Eigene Berechnung, die SUE – Blutungen für</p>																																																																																																			

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Gesamtstudiendauer wurden aus den „Listing of Bleeding-Related Adverse Events – Enrolled Subjects“ der jeweiligen Studienberichte entnommen. Allen aufgeführten Patienten wurde aber eine Behandlung zugeordnet, sodass hier Bezug auf die „treated subjects“ genommen werden kann.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko;</p> <p>Die relativen Ereignisraten von Lungenembolien sind in beiden Behandlungsgruppen (Apixaban bzw. Enoxaparin) in allen Beobachtungszeiträume jeweils < 0,5% und die absolute Anzahl der Ereignisrate in beiden Behandlungsgruppen jeweils ≤ 10.</p> <p><u>Patienten mit elektiven Kniegelenkersatzoperationen: ADVANCE-2-Studie</u></p> <p>In der ADVANCE-2-Studie war ein gegenläufiger Trend bei Lungenembolien zu verzeichnen. Die Inzidenz war mit 0,26% unter Apixaban ähnlich (p=0,062) derjenigen unter Enoxaparin (RR 7,41 KI 1,04-52,64) mit 0,00%. Auffällig war dabei, dass in der ADVANCE-2-Studie unter Enoxaparin überhaupt keine Lungenembolie auftrat (Inzidenzrate: 0%).</p> <p>Die Metaanalyse von ADVANCE-2 und ADVANCE-3 zeigt eine deutliche Heterogenität ($I^2 = 76\%$).</p> <p>Dies steht im deutlichen Gegensatz zu anderen aktuellen Zulassungsstudien für Enoxaparin 40 mg bei elektivem Kniegelenkersatz, in denen jeweils Lungenembolien auftraten. In der nachfolgenden Abbildung sind die Ergebnisse aktueller Studien zum Lungenembolierisiko mit Enoxaparin 40 mg bei elektiven</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kniegelenkersatzoperationen im Vergleich zur ADVANCE-2-Studie dargestellt.</p> <p>Abb. 1: Übersicht aktueller Studien zum Lungenembolierisiko von Enoxaparin 40 mg bei Kniegelenkersatz im Vergleich zur ADVANCE-2 Studie (EPAR Eliquis, 2011 (3))</p>  <p>Wie aus Abbildung 1 ersichtlich ist, treten Lungenembolien nach elektiven Kniegelenkersatzoperationen unter wirksamer VTE-Prophylaxe sehr selten (<0,5%) auf.</p> <p>Im Gegensatz zu den Studien RECORD-3 (Lassen, 2008 [4]) und RE-MODEL (Eriksson, 2007 [5]), die unter Enoxaparin bei gleicher Dosierung im gleichen Indikationsgebiet jeweils Lungenembolien</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auftraten, wurde in ADVANCE 2 keine Lungenembolie detektiert. Die Zulassungsbehörden haben diese Beobachtung als zufallsbedingt bewertet (EPAR Eliquis, 2011 (3]):</p> <p><i>Based on the current data analysis and compared to results of other anti-coagulants, it can be concluded that these PE were probably chance finding and they are mentioned in the SmPC section.</i></p> <p>Die Einbeziehung der Nachbeobachtungszeit mit insgesamt 3 Lungenembolien die initial in den Apixaban Studienarm randomisiert waren sowie 5 Lungenembolien, die initial in den Enoxaparin Studienarm randomisiert waren, in die Gesamtanalyse hält BMS/Pfizer für nicht sachgerecht, da es u.a. – wie unter Punkt II bereits ausführlich dargestellt – zu einer unterschiedlichen Behandlung von erheblichen Ausmaß gekommen ist, da die Patientengruppen aufgrund phlebographisch nachgewiesener TVT nachfolgend mit therapeutischen Dosierungen von NMH und oralen Antikoagulantien behandelt wurden. So wurde bei insgesamt 164 Patienten (14,6%) in der Apixaban-Gruppe und bei 311 Patienten (24,4%) in der Enoxaparin-Gruppe eine TVT nachgewiesen, die eine entsprechende Therapie nach sich zog.</p> <p>Dies wird auch deutlich, wenn man sich die 4 in der Nachbehandlungszeit aufgetretenen Lungenembolien in der ADVANCE-2-Studie (Kniegelenkersatzoperationen) im Einzelnen ansieht. Diese werden im Folgenden beschrieben.</p> <p><u>Fall 1: CV 185047-123-1852 – Enoxaparin-Gruppe zugeordnet (ADVANCE2)</u></p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es handelt sich um eine 72-jährige Frau, bei der am Tag 11 eine asymptomatische, distale TVT (bestätigt durch unabhängiges Auswertungskomitee) nachgewiesen worden ist, die nachfolgend unverblindet mit dem NMH Dalteparin und anschließend ab dem Tag 31 mit Acenocoumarol behandelt wurde. Am Tag 29 entwickelte die Patientin eine Lungenembolie. Diese Patientin wurde als primäres Wirksamkeitsereignis (asymptomatische TVT während der Behandlungsperiode) gewertet. Die Lungenembolie wurde von dem unabhängigen Auswertungskomitee als Wirksamkeitsversagen der Dalteparin/Acenocoumarol-Therapie gewertet.</p> <p><u>Fall 2: CV185047-4-319 – Apixaban-Gruppe zugeordnet (ADVANCE-2)</u></p> <p>Es handelt sich um eine 73-jährige Frau, bei der am Tag 12 eine asymptomatische peroneale und popliteale TVT (bestätigt durch unabhängiges Auswertungskomitee) diagnostiziert wurde. Die Patienten erhielt unverblindet eine Enoxaparin-Behandlung, die nach Beendigung der Rehabilitation und Entlassung beendet wurde. Am Tag 46 entwickelte die Patientin eine beidseitige Lungenembolie und die therapeutische Antikoagulation wurde erneut begonnen. Diese Patientin wurde als primäres Wirksamkeitsereignis (asymptomatische TVT während der Behandlungsperiode) gewertet. Die Lungenembolie wurde als Wirksamkeitsversagen und zu kurzer therapeutischer Gabe von Enoxaparin von dem unabhängigen Auswertungskomitee gewertet.</p> <p><u>Fall 3: CV185047-76-1824 – Apixaban-Gruppe zugeordnet (ADVANCE-2)</u></p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es handelt sich um eine 59-jährige Frau, bei der am Tag 18 eine Lungenembolie diagnostiziert wurde, die wahrscheinlich auf ein vorangegangenes TVT-Ereignis am Tag 14 zurückzuführen war, als sie über Schmerzen im rechten Bein klagte. Es wurde keine Phlebographie durchgeführt und das Ergebnis einer Ultraschalluntersuchung war unklar. Am Tag 13 wurde mit einer unverblindeten Enoxaparin-Behandlung und am Tag 18 mit der Acenocoumarol-Behandlung begonnen. Am Tag 18 wurde die Patientin mit der Lungenembolie wieder aufgenommen.</p> <p><u>Fall 4: CV185047-1-2467 – Apixaban-Gruppe zugeordnet (ADVANCE-2)</u></p> <p>Es handelt sich um eine 85-jährige Frau, die ohne Nachweis einer TVT entlassen wurde. Sie wurde am Tag 45 tot zuhause aufgefunden. Es wurde keine Autopsie durchgeführt. Der Tod wurde vom unabhängigen Auswertungskomitee als plötzlicher Tod (entweder durch Myokardinfarkt, Arrhythmie, Schlaganfall oder Lungenembolie) klassifiziert. Aufgrund der Auswertalgorithmus wurde diese Patientin als VTE-bedingter Tod klassifiziert.</p> <p>Quelle: Klinischer Abschlussbericht der Studie ADVANCE-2</p> <p>Die Darstellung aller aufgetretenen Lungenembolien im Nachbeobachtungszeitraum der ADVANCE-2-Studie zeigen, dass das Auftreten dieser Ereignisse häufig maßgeblich durch die Wirksamkeit der im Anschluss an den Nachweis der TVT gewählten Antikoagulationstherapie beeinflusst wird. BMS/Pfizer betrachten es daher als medizinisch nicht sinnvoll, hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunktes Lungenembolien den Nachbeob-</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>achtungszeitraum mit in die Nutzenbewertung von Apixaban einzubeziehen.</p> <p><u>Patienten mit elektiven Hüftgelenkersatzoperationen: ADVANCE-3-Studie</u></p> <p>Im Behandlungszeitraum der ADVANCE-3-Studie bei elektiven Hüftgelenkersatzoperationen war die Inzidenz mit 0,11% unter Apixaban vergleichbar (p=0,507) mit 0,19% unter Enoxaparin (RR 0,60; 95% KI [0,15- 2,42]), aber numerisch häufiger unter Enoxaparin.</p> <p>Im Nachbeobachtungszeitraum der ADVANCE-3-Studie traten ausschließlich Lungenembolien in der Enoxaparin-Gruppe (4 Fälle) und keiner in der Apixaban-Gruppe auf. BMS/Pfizer halten dieses Ergebnis zugunsten von Apixaban für einen Zufallsbefund wie das Ergebnis der ADVANCE-2-Studie zuungunsten von Apixaban.</p> <p>In Analogie zur Studie ADVANCE-2 sind nachfolgend noch die vier Patienten mit Lungenembolien dargestellt, die im Nachbeobachtungszeitraum in der ADVANCE-3-Studie aufgetreten sind. Alle Patienten war initial der Enoxaparin-Gruppe zugeordnet.</p> <p><u>Fall 1: CV 185035-2-3642 – Enoxaparin-Gruppe zugeordnet</u></p> <p>Es handelt sich um einen 66-jährigen Mann, der bis zum Tag 35 eine VTE-Prophylaxe erhielt. Es wurde am Tag 35 eine Phlebographie mit negativem Befund durchgeführt. Am Tag 97 wies der Patient Rückschmerzen, Ödeme in der Peripherie, Kurzatmigkeit und Husten mit blutigem Auswurf auf. Am selben Tag wurde er ins Krankenhaus aufgenommen und mit der Diagnose Entzündung des rechten unteren Lungenlappens behandelt. Es trat</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>keine Verbesserung ein und der Patient wurde am Tag 99 wegen Schmerzen in der Herzwand rechtsseitig in ein anderes Krankenhaus verlegt. Das durchgeführte CT Angiogramm zeigte eine beidseitige Lungenembolie mit pleuraler Effusion, die in das rechte, mittlere Lungensegment infiltrierte und möglicherweise Infarkte in den unteren Lungenlappen auslöste. Der Patient wurde initial mit Heparin und dann mit Enoxaparin zusammen mit Warfarin behandelt.</p> <p><u>Fall 2: CV 185035-61-2585 – Enoxaparin-Gruppe zugeordnet</u></p> <p>Es handelt sich um einen 58-jährigen Mann ohne bedeutende Risikofaktoren für eine VTE. Am Tag 83 hatte der Patient eine symptomatische, proximale TVT an den unteren Extremitäten. Am Tag 87 klagte der Patient über Brustschmerzen und wies zunehmende Ödeme an den unteren Extremitäten auf. Eine Ultraschall-Untersuchung der Lunge zeigte eine ausgedehnte akute Lungenembolie. Eine spinale CT zeigte im rechten unteren Lungenlappen eine subsegmentale Lungenembolie. Der Patient wurde am Tag 93 entlassen und erhielt initial Enoxaparin und Warfarin in therapeutischer Dosierung.</p> <p><u>Fall 3: CV 185035-119-2073 – Enoxaparin-Gruppe zugeordnet</u></p> <p>Es handelt sich um einen 52-jährigen Mann mit einer ischämischen Herzerkrankung und einer Osteoarthritis. Am Tag 58 hatte der Patient einen blutigen Husten, Brustschmerzen und Fieber. Er wurde ins Krankenhaus aufgenommen und eine Lungenembolie sowie eine Lungenentzündung thromboembolischer Genese diagnostiziert. Die Lungenembolie wurde durch CT diagnostisch nachgewiesen, die im inneren Lappen des rechten Lungenflügels</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>lokalisiert war. Der Patient erhielt initial Heparin und überlappend Warfarin.</p> <p><u>Fall 4: CV 185035-203-1366 – Enoxaparin-Gruppe zugeordnet</u></p> <p>Es handelt sich um einen 53-jährigen Mann, der sich am Tag 40 einer rechtseitigen Schulteroperation unterziehen musste, um eine Rotatorenmanschette zu reparieren. Am Tag 46 klagte der Patient unter Brustschmerzen und Kurzatmigkeit. Am rechten Oberschenkel wurde mit Ultraschall ein fast vollständiger thrombotischer Verschluss diagnostiziert und ein CT Scan zeigte eine rechtsseitige Lungenembolie im oberen, mittleren und unteren Lungenlappen. Die Behandlung erfolgt mit Heparin, Enoxaparin und Warfarin.</p> <p>Quelle: Klinischer Abschlussbericht der Studie ADVANCE-3</p> <p>BMS/Pfizer ordnen alle vier im Nachbeobachtungszeitraum aufgetretene Lungenembolien nicht kausal der initial bedingten VTE-Prophylaxe mit Enoxaparin zu, da die absoluten Ereignisraten zu gering sind, um valide Aussagen daraus abzuleiten. Darüber hinaus sind die Ereignisse z.T. zeitlich weit vom Behandlungsende entfernt bzw. neue Risikokonstellationen wie z.B. erneuter operativer Eingriff eingetreten.</p> <p><u>Gesamtbetrachtung der Lungenembolien in der ADVANCE-2- und der ADVANCE-3-Studie</u></p> <p>Insgesamt ergeben sich in der Behandlungsphase ein numerischer Unterschied <u>zugunsten</u> von Apixaban in der ADVANCE-3-Studie und <u>zuungunsten</u> von Apixaban in der ADVANCE-2-Studie hinsichtlich des patientenrelevanten</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunktes Lungenembolien.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Nachbeobachtungsdauer ergeben sich ebenfalls keine klinisch relevanten Unterschiede in den Inzidenzen der aufgetretenen Lungenembolien (siehe Tabelle 2).</p> <p>In der Behandlungs- und der Nachbeobachtungsphase traten insgesamt in der Apixaban-Gruppe bei 10 von 4.236 Patienten (0,0236%) und in der Enoxaparin-Gruppe bei 10 von 4.228 Patienten (0,0237%) Lungenembolien auf.</p> <p>Aus Sicht von BMS/Pfizer ist der vom IQWiG gewählte Beobachtungszeitraum (Behandlungsphase und Nachbeobachtungszeitraum) nicht sachgerecht gewählt. Dieser ist im Nachbeobachtungszeitraum zuungunsten von Apixaban verzerrt und damit nicht in die Nutzenbewertung einzubeziehen.</p> <p>Bei Berücksichtigung des Behandlungszeitraums (ohne Verzerrung durch Ungleichbehandlung nach Detektion einer TVT durch obligatorische Phlebographie) sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in den beiden Studien zu beobachten. Die bestehenden numerischen Unterschiede zuungunsten von Apixaban in der ADVANCE-2-Studie sind durch die außergewöhnlich geringe Häufigkeit von Lungenembolien in der Enoxaparin-Gruppe – insbesondere im Vergleich zu anderen verfügbaren klinischen Studien – erklärbar. Ein Zusatznutzen bzw. geringerer Nutzen von Apixaban ist daher nicht ableitbar. Darüber hinaus sind die Anzahl der absoluten Ereignisse an Lungenembolien so gering, dass valide Aussagen nicht möglich sind. Diese Bewertung erfolgt auch in Übereinstimmung mit der Bewertung der Zulassungsbehörden.</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Apixaban für Patienten mit einer elektiven Kniegelenkersatzoperation für den Endpunkt Lungenembolien ist nicht sachgerecht und sollte nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Folgende Bewertung ist sachgerecht: Ein Zusatznutzen von Apixaban für den patientenrelevanten Endpunkt Lungenembolie ist nicht belegt.</p>	
<p>Seite 5, Zeile 8ff, Seite 15 Zeile 5ff. Seite 47 Zeile 4 ff.</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>IV) Festlegung der patientenrelevanten Endpunkte</p> <p>IQWiG-Bewertung</p> <p>In der Dossierbewertung weicht das IQWiG in der Festlegung der patientenrelevanten Endpunkte insbesondere in Bezug auf die Definition von venösen Thrombosen von dem von BMS/Pfizer eingereichten Dossier ab. Dabei wird nur die Teilmenge der symptomatischen Thrombosen berücksichtigt. Asymptomatische (proximale und distale) Thrombosen werden nicht als patientenrelevant klassifiziert. (vgl. Seiten 5, 15 und 47-48 Dossierbewertung IQWiG) (siehe Tabelle 3).</p> <p>Position von BMS/Pfizer</p> <p>Aus Sicht von BMS/Pfizer sind sowohl symptomatische als auch</p>	<p>Bezüglich der Endpunkte werden asymptomatische tiefe Venenthrombosen und folglich alle Endpunkte, die asymptomatische tiefe Venenthrombosen enthalten, als nicht patientenrelevant angesehen. Eine standardmäßige Phlebographie</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>asymptomatische Thrombosen patientenrelevant, da diese unmittelbar nach Diagnosesicherung durch Phlebographie therapeutisch behandelt werden müssen (AWMF 065/002, 2010 [2]; Kearon, 2012 [6]). Dies ist aus medizinischen und haftungsrechtlichen Gründen indiziert und in nationalen und internationalen Leitlinien festgelegt.</p> <p><u>Festlegung der patientenrelevanten Endpunkte durch IQWiG und BMS/Pfizer</u></p> <p>Die Festlegungen der patientenrelevanten Endpunkte durch das IQWiG und diejenige von BMS/Pfizer weichen maßgeblich voneinander ab, wie nachfolgende Tabelle zeigt:</p> <p>Tabelle 3: Vergleich der vom IQWiG und BMS/Pfizer festgelegten patientenrelevanten Endpunkte</p>	<p>spiegelt sich weder als Empfehlung in den aktuellen Leitlinien wider noch findet diese Diagnostik regulär in der Versorgungsrealität statt, da eine Diagnostik tiefer Venenthrombosen nur bei Verdacht auf eine tiefe Venenthrombose durchgeführt wird. Dementsprechend werden im Versorgungsalltag asymptomatische tiefe Venenthrombosen nicht therapiert. Asymptomatische tiefe Venenthrombosen stellen damit einen Surrogatparameter dar, dessen Validität hinsichtlich patientenrelevanter thromboembolischer Ereignisse im Dossier nicht hinreichend dargelegt wurde. Insbesondere konnte eine direkte Korrelation zwischen dem Auftreten asymptomatischer tiefer Venenthrombosen und dem Eintreten patientenrelevanter thromboembolischer Ereignisse, wie zum Beispiel Lungenembolien, anhand der Datenlage nicht demonstriert werden. Daher werden von den tiefen Venenthrombosen nur symptomatische tiefe Venenthrombosen als patientenrelevant angesehen</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																			
	<table border="1" data-bbox="280 432 1144 1110"> <thead> <tr> <th>Als patientenrelevant definierter Endpunkt</th> <th>IQWiG</th> <th>BMS/PFIZER</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalität</td> <td>Ja</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>- Alle TVT + Gesamt mortalität</td> <td>Nein</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>- Schwere TVT + VTE-bedingter Tod</td> <td>Nein</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>- Lungenembolie</td> <td>Ja</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>- Alle TVT</td> <td>Nein</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>- Alle symptomatischen TVT</td> <td>Ja</td> <td>Nein</td> </tr> <tr> <td>- Schwere TVT</td> <td>Nein</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</td> <td>Ja, keine Daten</td> <td>Ja, keine Daten</td> </tr> <tr> <td>- Größere Blutungen</td> <td>Ja</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>- Größere oder klinisch relevante nicht größere Blutungen</td> <td>Ja</td> <td>Nein</td> </tr> <tr> <td>- Klinisch relevante nicht größere Blutungen</td> <td>Ja</td> <td>Nein</td> </tr> <tr> <td>- Als UE erfasste Blutungen</td> <td>Ja</td> <td>Nein</td> </tr> <tr> <td>- Als SUE erfasste Blutungen</td> <td>Ja</td> <td>Nein</td> </tr> <tr> <td>- Gesamtrate UE</td> <td>Ja</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>- Gesamtrate SUE</td> <td>Ja</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>- Gesamtrate UE, die zum Abbruch führte</td> <td>Ja</td> <td>Ja</td> </tr> </tbody> </table> <p>Begründung: <u>Patientenrelevanz von asymptomatischen TVT</u> BMS/Pfizer stimmen dem Argument des IQWiG zu, dass im Versorgungsalltag in dieser Indikation kein routinemäßiges bildgebendes Verfahren (wie z.B. Ultraschall, Phlebographie) durchgeführt wird und in Folge asymptomatische Thrombosen oft nicht diagnostiziert werden. Dennoch haben asymptomatische</p>	Als patientenrelevant definierter Endpunkt	IQWiG	BMS/PFIZER	Mortalität	Ja	Ja	- Alle TVT + Gesamt mortalität	Nein	Ja	- Schwere TVT + VTE-bedingter Tod	Nein	Ja	- Lungenembolie	Ja	Ja	- Alle TVT	Nein	Ja	- Alle symptomatischen TVT	Ja	Nein	- Schwere TVT	Nein	Ja	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ja, keine Daten	Ja, keine Daten	- Größere Blutungen	Ja	Ja	- Größere oder klinisch relevante nicht größere Blutungen	Ja	Nein	- Klinisch relevante nicht größere Blutungen	Ja	Nein	- Als UE erfasste Blutungen	Ja	Nein	- Als SUE erfasste Blutungen	Ja	Nein	- Gesamtrate UE	Ja	Ja	- Gesamtrate SUE	Ja	Ja	- Gesamtrate UE, die zum Abbruch führte	Ja	Ja	
Als patientenrelevant definierter Endpunkt	IQWiG	BMS/PFIZER																																																			
Mortalität	Ja	Ja																																																			
- Alle TVT + Gesamt mortalität	Nein	Ja																																																			
- Schwere TVT + VTE-bedingter Tod	Nein	Ja																																																			
- Lungenembolie	Ja	Ja																																																			
- Alle TVT	Nein	Ja																																																			
- Alle symptomatischen TVT	Ja	Nein																																																			
- Schwere TVT	Nein	Ja																																																			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ja, keine Daten	Ja, keine Daten																																																			
- Größere Blutungen	Ja	Ja																																																			
- Größere oder klinisch relevante nicht größere Blutungen	Ja	Nein																																																			
- Klinisch relevante nicht größere Blutungen	Ja	Nein																																																			
- Als UE erfasste Blutungen	Ja	Nein																																																			
- Als SUE erfasste Blutungen	Ja	Nein																																																			
- Gesamtrate UE	Ja	Ja																																																			
- Gesamtrate SUE	Ja	Ja																																																			
- Gesamtrate UE, die zum Abbruch führte	Ja	Ja																																																			

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Thrombosen sofern diagnostiziert eine Patientenrelevanz, da sie sofort einer therapeutischen Behandlung bedürfen und im Verlauf zu Lungenembolien führen können.</p> <p>Die nationalen Leitlinien der AWMF unterscheiden nicht zwischen einer Behandlung von asymptomatischen und symptomatischen TVT, sondern fordern als Ziel der VTE-Prophylaxe, eine Verhinderung von VTE-bedingten Komplikationen (AWMF 065/002, 2010 [2], AWMF 003/001, 2009 [7]).</p> <p>Alle mit objektiven Methoden nachgewiesenen TVT bedürfen einer unmittelbaren therapeutischen, nicht prophylaktischen Behandlung mit geeigneten Antithrombotika. Das Übersehen einer TVT oder Lungenembolie 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 (AWMF 065/002, 2010 [2]).</p> <p>Auch die neuen, im Februar 2012 aktualisierten, amerikanischen Leitlinien (9. ACCP) legen explizit fest, dass bei Patienten, bei denen eine asymptomatische TVT zufällig gefunden wurde analog zu einer symptomatischen TVT eine gleiche initiale und Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien durchgeführt werden soll (Kearon, 2012 [6]):</p> <p><i>3.5. In patients who are incidentally found to have asymptomatic DVT of the leg, we suggest the same initial and long-term anticoagulation as for comparable patients with</i></p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>symptomatic DVT (Grade 2B).</i></p> <p>Es gibt keine validen Erkenntnisse, warum symptomatische und asymptomatische TVT für den Patienten eine andere Relevanz haben sollen. Jede nachgewiesene TVT (symptomatisch oder asymptomatisch) ist für den Patient von großer Relevanz und erfordert eine sofortige leitliniengerechte Therapie, wie dies auch in den Zulassungsstudien sowohl für symptomatische wie auch asymptomatische TVT im Studienprotokoll festgelegt war und in den Studien auch durchgeführt worden ist.</p> <p>Die Argumentation des IQWiG ist zwar nachvollziehbar, dass die Bedeutung einer asymptomatischen Thrombose durch bildgebende Verfahren wie z.B. Phlebographie nicht validiert und insofern die Patientenrelevanz nicht gut zu beurteilen ist. Im Gegensatz dazu ist es aber unstrittig, dass eine durch bildgebendes Verfahren diagnostizierte Thrombose (TVT) einer sofortigen klinischen Therapie mit Antikoagulantien zugeführt werden muss, wie es die Leitlinien festlegen.</p> <p>Eine Validierung der Bedeutung asymptomatischer Thrombosen ist kaum zu erbringen, da eine Nichtbehandlung des Patienten im Falle eines Nachweises durch Bildgebung nicht in Frage kommt. Allerdings bleibt unstrittig, dass nicht jede asymptomatische Thrombose klinisch zu einer Lungenembolie führen muss. Dies lässt sich einfach an der Größenordnung des Auftretens von TVTs und Lungenembolien ableiten. Im Übrigen ist diese Diskussion akademisch, da die symptomatischen TVTs, die schweren TVTs (proximal asymptomatisch und symptomatisch) sowie alle TVT gleichgerichtete Effekte haben, nämlich die überlegene Wirksamkeit</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von Apixaban gegenüber Enoxaparin nachweisen.</p> <p>Daher sind BMS/Pfizer der Auffassung, dass die schweren, d.h. proximalen Thrombosen, einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen, wie es in den aktuellen Zulassungsempfehlungen der EMA als Teil der primären Wirksamkeitsendpunkt vorgeschlagen wird (CHMP 2008 [1]). Auch im Zulassungsverfahren für Apixaban wurde die Wahl der Endpunkte und deren Relevanz diskutiert. Angesichts der hohen Anzahl von asymptomatischen distalen Thrombosen wird der Endpunkt „Alle TVT“ als zu liberal angesehen. Dagegen erscheint die Wahl des Endpunktes aller proximalen Thrombosen als eher konservativ, da er die Risiken durch die nicht berücksichtigten symptomatischen und asymptomatischen Thrombosen unberücksichtigt lässt (EPAR Eliquis 2011 [3]).</p> <p>BMS/Pfizer haben in Analogie zu der vom IQWiG in der Dossierbewertung verwendeten Methodik eine Neuberechnung des Endpunktes schwere TVT, operationalisiert als Summe von symptomatischen und asymptomatischen proximalen TVT, vorgenommen. Die Ergebnisse des Endpunkts schwere TVT zeigen für beide Studien konsistente Ergebnisse und eine signifikante Überlegenheit von Apixaban gegenüber Enoxaparin. Sie sind in der folgenden Tabelle dargestellt.</p> <p>Tabelle 4: Ergebnisse der Meta-Analyse zum Endpunkt schwere TVT im Behandlungszeitraum</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th colspan="2">Apixaban</th> <th colspan="2">Enoxaparin</th> <th>Apixaban vs. Enoxaparin</th> <th></th> </tr> <tr> <th>Periode Studie</th> <th>N</th> <th>Ereignisse n (%)</th> <th>N</th> <th>Ereignisse n (%)</th> <th>RR / Peto-OR^a [95 %-KI]</th> <th>p-Wert^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">Schwere TVT</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Behandlungszeitraum</i></td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-2</td> <td>1192</td> <td>9 (0,76)</td> <td>1199</td> <td>26 (2,17)</td> <td>0,38 [0,19; 0,73]</td> <td>0,006^d</td> </tr> <tr> <td>ADVANCE-3</td> <td>2196</td> <td>7 (0,32)</td> <td>2190</td> <td>20 (0,91)</td> <td>0,38 [0,18; 0,81]</td> <td>0,012^d</td> </tr> <tr> <td>Meta-Analyse^e</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0,38 [0,23; 0,62]</td> <td><0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>vgl. IQWiG Dossierbewertung: a: Effekte (Effektschätzer, Konfidenzintervall, p-Wert) wurden immer dann berechnet und dargestellt, wenn sie für die Interpretation der Ergebnisse notwendig waren. Angabe des Peto-OR (eigene Berechnung) statt RR bei Ereigniszahlen von 1 % und weniger in mindestens einer Zelle. b: Alle randomisierten Patienten. c: Eigene Berechnung. d: Eigene Berechnung, exakter Fisher-Test. e: Eigene Berechnung, Meta-Analyse, Modell mit festem Effekt für Peto-OR bei Ereigniszahlen von 1 % und weniger in mindestens einer Zelle. f: Mindestens eines der folgenden Kriterien: Abfall des Hb-Wertes von ≥ 2 g / dl innerhalb von 24 Stunden, Transfusion von ≥ 2 Einheiten, Blutungen an kritischen Stellen (intrakranial, intraspinal, intraokular, perikardial, operiertes Gelenk, Re-Operation oder Intervention, retroperitoneal, intramuskulär mit Kompartmentsyndrom) und tödliche Blutungen. g: Akute klinisch offenkundige Blutung wie Nasenbluten (Dauer ≥ 5 min und Behandlung erforderlich), gastrointestinale Blutungen (Erbrechen, Endoskopie oder Stuhlgang), Blut im Urin (Dauer ≥ 24 Stunden), Prellung / Hauteinblutungen, Hämatom, blutiges Sekret beim Husten. h: Eigene Berechnung, Meta-Analyse, Modell mit zufälligen Effekten (nach DerSimonian und Laird [4]). i: Eigene Berechnung, die SUE –</p>	Endpunkt	Apixaban		Enoxaparin		Apixaban vs. Enoxaparin		Periode Studie	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	RR / Peto-OR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^a	Schwere TVT							<i>Behandlungszeitraum</i>							ADVANCE-2	1192	9 (0,76)	1199	26 (2,17)	0,38 [0,19; 0,73]	0,006 ^d	ADVANCE-3	2196	7 (0,32)	2190	20 (0,91)	0,38 [0,18; 0,81]	0,012 ^d	Meta-Analyse ^e					0,38 [0,23; 0,62]	<0,001	
Endpunkt	Apixaban		Enoxaparin		Apixaban vs. Enoxaparin																																														
Periode Studie	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	RR / Peto-OR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^a																																													
Schwere TVT																																																			
<i>Behandlungszeitraum</i>																																																			
ADVANCE-2	1192	9 (0,76)	1199	26 (2,17)	0,38 [0,19; 0,73]	0,006 ^d																																													
ADVANCE-3	2196	7 (0,32)	2190	20 (0,91)	0,38 [0,18; 0,81]	0,012 ^d																																													
Meta-Analyse ^e					0,38 [0,23; 0,62]	<0,001																																													

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Blutungen für die Gesamtstudiendauer wurden aus den „Listing of Bleeding-Related Adverse Events – Enrolled Subjects“ der jeweiligen Studienberichte entnommen. Allen aufgeführten Patienten wurde aber eine Behandlung zugeordnet, sodass hier Bezug auf die „treated subjects“ genommen werden kann.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVT: tiefe Beinvenenthrombose; UE: unerwünschtes Ereignis.</p> <p>Prinzipiell sind BMS/Pfizer der Ansicht, dass aufgrund der Patientenrelevanz von phlebographisch nachgewiesenen Thrombosen – begründet durch die unmittelbare Therapiebedürftigkeit – auch asymptomatische TVT in der frühen Nutzenbewertung von Apixaban berücksichtigt werden sollten. Der Hinweis der Zulassungsbehörde EMA, dass die Teilmenge der proximalen (symptomatischen und asymptomatischen) TVT als eher konservativ für eine Bewertung der Wirksamkeit anzusehen ist, spricht für eine Berücksichtigung zumindest dieser Teilmenge der Thrombosen in der frühen Nutzenbewertung.</p> <p>Die Nicht-Berücksichtigung der gemäß CHMP-Guidelines in den Zulassungsstudien definierten beiden Hauptwirksamkeitsendpunkte (die Kombinationsendpunkte „Alle TVT und Gesamtmortalität“ sowie „Schwere VTE und VTE-bedingter Tod“) wird nach Ansicht von BMS/Pfizer der Orientierung am internationalen Maßstab der evidenz-basierten Medizin nicht gerecht. Da aber im vorliegenden Fall diese Kombinationsendpunkte primär durch die Teilmengen der</p>	<p>Für die Nutzenbewertung wurden die Studien ADVANCE-2 und ADVANCE-3 nicht meta-analytisch, sondern getrennt bewertet.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>venösen Thrombosen bestimmt werden, kann der IQWiG-Position gefolgt werden, die Kombinationsendpunkte nicht zu berücksichtigen.</p> <p>Für den Endpunkt symptomatische TVT im nach Meinung von BMS/Pfizer maßgeblichen Behandlungszeitraum ergeben sich konsistente, gleichgerichtete Effekte (ohne Heterogenität) in beiden Studien, die bei meta-analytischer Betrachtung zu einer signifikant niedrigeren TVT-Rate unter Apixaban mit einem RR von 0,37 führen [95%-KI; 0,14-0,98; p=0,046] (siehe Tabelle 1).</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich durch die Berücksichtigung der proximalen (symptomatischen und asymptomatischen) TVT im Behandlungszeitraum ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Apixaban für diesen Endpunkt (siehe Tabelle 4) bei elektiven Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen. Zusätzlich kann bei der Betrachtung aller (distalen und proximalen) symptomatischen TVT für den Beobachtungszeitraum ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen bei elektiven Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen abgeleitet werden. Dies wird durch die Meta-Analyse des Endpunktes (siehe Tabelle 1) der relevanten Studien ADVANCE-2 und ADVANCE-3 begründet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>BMS/Pfizer folgen der Ansicht des IQWiG, den Endpunkt „alle TVT“ als nicht patientenrelevant zu klassifizieren. Der Endpunkt „proximale TVT“ ist jedoch als patientenrelevanter Endpunkt zu berücksichtigen. Damit ist hinsichtlich des Endpunktes proximale TVT ein beträchtlicher Zusatznutzen für Apixaban bei Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen belegt.</p>	<p>Folglich ergibt sich aus der ADVANCE 2 Studie (Kniegelenkersatzoperationen) kein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich einer niedrigeren TVT-Rate unter Apixaban, weder für den Behandlungszeitraum, noch für den Nachbeobachtungszeitraum.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat für die Nutzenbewertung für Apixaban für die beiden Patientenpopulationen die Einzelstudien ADVANCE-2 und ADVANCE-3 zu Grunde gelegt. Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet. Angesichts des Vorliegens von nur einer der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie wird die Studiengröße (absolute Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten) der Studie ADVANCE-3 als zu gering für einen "Beleg" eingestuft.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinsichtlich des Endpunktes symptomatische TVT ist ein geringer Zusatznutzen für Apixaban bei Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen belegt.</p>	
Seite 13, Zeile 26 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>V. Patientenoptimierte VTE-Prophylaxedauer der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>IQWiG-Bewertung</p> <p>„Hinsichtlich der Behandlungsdauer von Enoxaparin ist anzumerken, dass diese in der ADVANCE-3-Studie ggf. nicht patientenindividuell optimiert (für manche Patienten zu lang) war. Die patientenindividuelle Optimierung ist eine Anforderung gemäß Fachinformation zu Enoxaparin und damit auch Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ (vgl. Seite 13 Dossierbewertung IQWiG).</p> <p>Position von BMS/Pfizer</p> <p>Die Beobachtungsdauer der ADVANCE-3-Studie entspricht den nationalen und internationalen Leitlinien und den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde. Eine patientenoptimierte Behandlungsdauer im Sinn einer kürzeren Prophylaxedauer als 28 Tage ist unter Berücksichtigung der Qualitätsvorgaben eher selten. Aktuelle Vorgaben lauten, dass mindestens 95% der Patienten nach Hüftgelenkendoprothetik eine VTE-Prophylaxe von</p>	<p>Hinsichtlich der Behandlungsdauer wird sowohl auf die in der Fach- und Gebrauchsinformation empfohlene Behandlungsdauer abgestellt als auch die Empfehlung der nationalen S3-Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie“ vom 18. März 2009 berücksichtigt. So wird in den Leitlinien für die Hüftgelenkersatzoperationen eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe von bis zu 35 Tagen empfohlen. Laut Fachinformation von Enoxaparin wird solange eine Behandlung empfohlen, solange ein erhöhtes Thromboembolierisiko besteht (im Mittel 7 bis 10 Tage nach der Operation). Folglich ist die Therapiedauer entsprechend dem Thromboembolierisiko patientenindividuell unterschiedlich und es wurden Spannen für die Behandlungsdauer gebildet, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer im Versorgungsalltag patientenindividuell verschieden und/oder durchschnittlich kürzer ist. Aufgrund der Angabe einer minimalen bis maximalen Behandlungsdauer wurde der prolongierten Prophylaxedauer bei Hüftgelenkoperationen</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mindestens 28 Tagen erhalten sollten	abgemessen Rechnung getragen.
Seite 13, Zeile 26 ff.	<p>.</p> <p>Begründung:</p> <p>Grundsätzlich stimmen wir der Bewertung des G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu, dass die für diese Indikationsgebiete zugelassenen NMH patientenoptimiert, d.h. nach individueller Nutzen-/Schaden-Einschätzung eingesetzt werden sollten.</p> <p>Bei dem Indikationsgebieten elektive Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen handelt es sich um geplante, d.h. keine notfallmäßigen Eingriffe, bei denen im Vorfeld eine sorgfältige Nutzen-/Risiko-Abwägung für jeden Patienten durchgeführt werden sollte. Dies beinhaltet auch die Frage, ob eine leitliniengerechte Behandlung des Patienten voraussichtlich durchgeführt werden kann und ob der Patient diesem Vorgehen zustimmt.</p> <p>Da diese beiden Patientenkollektive als relativ gesund und homogen betrachtet werden können, wird die orthopädische Hochrisikochirurgie häufig als erste Referenzindikation für die Prüfung neuartiger Antithrombotika gewählt.</p> <p>Aufgrund der zahlreichen RCT in diesen beiden Indikationsgebieten gibt es auch genaue und übereinstimmende Empfehlungen der nationalen und internationalen Leitlinien (AWMF 003/001, 2010 [7],</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Falck-Ytter 2012 [8]).</p> <p>Die nationalen S-3-AWMF-Leitlinien geben strenge Empfehlungen für die Hüftgelenkendoprothetik mit einem vordefinierten Prophylaxezeitraum:</p> <p><i>AWMF-Leitlinien</i></p> <p><i>Hüftgelenkendoprothetik und hüftgelenknahe Frakturen und Osteotomien</i></p> <p><i>Die medikamentöse Prophylaxe soll 28 - 35 Tage durchgeführt werden.</i></p> <p><i>Die Patienten dieser Gruppe sind grundsätzlich der Hochrisikogruppe zuzuordnen. Daher ist eine weitere Stratifizierung anhand von Lebensalter, Komorbidität und anderen Risikofaktoren ohne Relevanz für die VTE-Prophylaxe.</i></p> <p><i>Die medikamentöse VTE-Prophylaxe soll über die Entlassung aus der stationären Behandlung hinaus bis 28-35 Tage nach der Operation fortgeführt werden. Bei prolongierter Prophylaxe (über den 11. Tag hinaus) lassen sich phlebographisch nachgewiesene und auch symptomatische VTE reduzieren (RR 0,41 bzw. 0,36). Innerhalb dieses Zeitraums ist eine erneute Prüfung der Indikation zur prolongierten VTE-Prophylaxe durch Studien ebenso wenig belegt wie eine Dosisreduzierung.</i></p> <p>Es ist zwar korrekt, dass die aktuelle FI von Enoxaparin für alle operativen Prophylaxeregime nur eine allgemeine Empfehlung</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zur VTE-Prophylaxe abgibt:</p> <p><i>Dauer der Anwendung</i></p> <p><i>– Peri- und postoperative Thromboseprophylaxe</i></p> <p><i>Die Behandlung sollte im Allgemeinen, solange ein erhöhtes Thromboembolie-Risiko besteht (insbesondere wenn der Patient weitgehend immobilisiert ist), fortgeführt werden (im Mittel 7 bis 10 Tage nach der Operation).</i></p> <p>Da die prolongierte VTE-Prophylaxe nach Hüftgelenksendoprothetik nach Ansicht der 25 Fachgesellschaften einen klinisch relevanten Vorteil für die Patienten bietet und dies in RCT wissenschaftlich nachgewiesen ist, wird die prolongierte VTE-Prophylaxe sogar als explizites Qualitätsziel bei Hüftgelenksendoprothetik definiert. Als Leitlinienempfehlung wird eine VTE-Prophylaxedauer von 28-35 Tagen angegeben und als Qualitätsindikator ein Anteil von $\geq 95\%$ der Patienten angestrebt, die bis zum 28. Tag eine VTE-Prophylaxe erhalten.</p> <p>Tabelle 5: AMWF-Leitlinienempfehlungen, Qualitätsziele und Qualitätsindikatoren (AWMF 003/001, 2010 [7])</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Leitlinienempfehlung</th> <th>Qualitätsziel</th> <th>Qualitätsindikator (Referenzbereich)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Kap. 3.1.6 : Hüftgelenkendoprothetik und hüftgelenknahe Frakturen und Osteotomien</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen an der Hüfte sollen neben Basismaßnahmen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten. ↑↑</td> <td>Angemessene Indikationsstellung: Einsatz von Antikoagulantien</td> <td>Anteil der Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe an allen Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen an der Hüfte (≥ 95 %)</td> </tr> <tr> <td>Die Erstgabe von Fondaparinux soll frühestens 6 Stunden postoperativ erfolgen. ↑↑</td> <td>Angemessene Durchführung der VTE-Prophylaxe mit Fondaparinux bei chirurgischen Patienten</td> <td>Anteil der Patienten mit mindestens 6h Zeitabstand zwischen Operationsende und Erstgabe von Fondaparinux an allen Pat., die Fondaparinux erhalten (100%)</td> </tr> <tr> <td>Die medikamentöse Prophylaxe soll 28 - 35 Tage durchgeführt werden. ↑↑</td> <td>Angemessene Durchführungsdauer der VTE-Prophylaxe: Einsatz von Antikoagulantien</td> <td>Anteil der Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe bis zum 28. Tag postoperativ an allen Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen an der Hüfte (≥ 95 %)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Kap. 3.1.6 : Kniegelenkendoprothetik und kniegelenknahe Frakturen und Osteotomien</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen am Kniegelenk sollen neben Basismaßnahmen (z.B. Frühmobilisation, Anleitung zu Eigenaktivierung der Wadenmuskulatur) eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten. ↑↑</td> <td>Angemessene Indikationsstellung: Einsatz von Antikoagulantien</td> <td>Anteil der Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe an allen Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen am Kniegelenk (≥ 95 %)</td> </tr> <tr> <td>Im Unterschied zum Hüftgelenkersatz soll die medikamentöse VTE-Prophylaxe bei Eingriffen am Kniegelenk 11 - 14 Tage durchgeführt werden. ↑↑</td> <td>Angemessene Durchführungsdauer der VTE-Prophylaxe: Einsatz von Antikoagulantien</td> <td>Anteil der Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe bis zum 11. Tag postoperativ an allen Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen am Kniegelenk (≥ 95 %)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Grundsätzlich ist es richtig, dass patientenindividuell entschieden werden muss, ob ein positives Nutzen-/Schadensverhältnis für den Patienten vorliegt. Bei Überwiegen eines potentiellen Schadens</p>	Leitlinienempfehlung	Qualitätsziel	Qualitätsindikator (Referenzbereich)	Kap. 3.1.6 : Hüftgelenkendoprothetik und hüftgelenknahe Frakturen und Osteotomien			Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen an der Hüfte sollen neben Basismaßnahmen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten. ↑↑	Angemessene Indikationsstellung: Einsatz von Antikoagulantien	Anteil der Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe an allen Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen an der Hüfte (≥ 95 %)	Die Erstgabe von Fondaparinux soll frühestens 6 Stunden postoperativ erfolgen. ↑↑	Angemessene Durchführung der VTE-Prophylaxe mit Fondaparinux bei chirurgischen Patienten	Anteil der Patienten mit mindestens 6h Zeitabstand zwischen Operationsende und Erstgabe von Fondaparinux an allen Pat., die Fondaparinux erhalten (100%)	Die medikamentöse Prophylaxe soll 28 - 35 Tage durchgeführt werden. ↑↑	Angemessene Durchführungsdauer der VTE-Prophylaxe: Einsatz von Antikoagulantien	Anteil der Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe bis zum 28. Tag postoperativ an allen Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen an der Hüfte (≥ 95 %)	Kap. 3.1.6 : Kniegelenkendoprothetik und kniegelenknahe Frakturen und Osteotomien			Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen am Kniegelenk sollen neben Basismaßnahmen (z.B. Frühmobilisation, Anleitung zu Eigenaktivierung der Wadenmuskulatur) eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten. ↑↑	Angemessene Indikationsstellung: Einsatz von Antikoagulantien	Anteil der Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe an allen Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen am Kniegelenk (≥ 95 %)	Im Unterschied zum Hüftgelenkersatz soll die medikamentöse VTE-Prophylaxe bei Eingriffen am Kniegelenk 11 - 14 Tage durchgeführt werden. ↑↑	Angemessene Durchführungsdauer der VTE-Prophylaxe: Einsatz von Antikoagulantien	Anteil der Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe bis zum 11. Tag postoperativ an allen Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen am Kniegelenk (≥ 95 %)	
Leitlinienempfehlung	Qualitätsziel	Qualitätsindikator (Referenzbereich)																								
Kap. 3.1.6 : Hüftgelenkendoprothetik und hüftgelenknahe Frakturen und Osteotomien																										
Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen an der Hüfte sollen neben Basismaßnahmen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten. ↑↑	Angemessene Indikationsstellung: Einsatz von Antikoagulantien	Anteil der Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe an allen Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen an der Hüfte (≥ 95 %)																								
Die Erstgabe von Fondaparinux soll frühestens 6 Stunden postoperativ erfolgen. ↑↑	Angemessene Durchführung der VTE-Prophylaxe mit Fondaparinux bei chirurgischen Patienten	Anteil der Patienten mit mindestens 6h Zeitabstand zwischen Operationsende und Erstgabe von Fondaparinux an allen Pat., die Fondaparinux erhalten (100%)																								
Die medikamentöse Prophylaxe soll 28 - 35 Tage durchgeführt werden. ↑↑	Angemessene Durchführungsdauer der VTE-Prophylaxe: Einsatz von Antikoagulantien	Anteil der Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe bis zum 28. Tag postoperativ an allen Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen an der Hüfte (≥ 95 %)																								
Kap. 3.1.6 : Kniegelenkendoprothetik und kniegelenknahe Frakturen und Osteotomien																										
Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen am Kniegelenk sollen neben Basismaßnahmen (z.B. Frühmobilisation, Anleitung zu Eigenaktivierung der Wadenmuskulatur) eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten. ↑↑	Angemessene Indikationsstellung: Einsatz von Antikoagulantien	Anteil der Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe an allen Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen am Kniegelenk (≥ 95 %)																								
Im Unterschied zum Hüftgelenkersatz soll die medikamentöse VTE-Prophylaxe bei Eingriffen am Kniegelenk 11 - 14 Tage durchgeführt werden. ↑↑	Angemessene Durchführungsdauer der VTE-Prophylaxe: Einsatz von Antikoagulantien	Anteil der Patienten mit medikamentöser VTE-Prophylaxe bis zum 11. Tag postoperativ an allen Patienten mit großen orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen am Kniegelenk (≥ 95 %)																								

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(z.B. bei Blutungen oder einer HIT unter niedermolekularem Heparin) wird die VTE-Prophylaxe abgebrochen. Dies gilt im Übrigen auch für die zugrunde liegende Studie ADVANCE-3: Auch in dieser Studie war ein Abbruch der Medikation u.a. auch wegen auftretenden Blutungen, erhöhtem Blutungsrisiko oder sonstigem unerwünschten Ereignis möglich und ist daher nicht als artifiziell verlängert in Bezug auf die Enoxaparin-Gruppe anzusehen.</p> <p>Eine solche patientenindividuelle Verkürzung aufgrund eines überwiegenden Schadenspotenzials und des daraus resultierenden Abbruchs der VTE-Prophylaxe gilt für Enoxaparin und Apixaban in gleicher Weise und hat dadurch weder Einfluss auf die Nutzenbewertung noch auf die Kostenkalkulation.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine ggf. patientenindividuell optimierte, verkürzte (für manche Patienten zu lange) Prophylaxe mit Enoxaparin ist im Indikationsgebiet Hüftgelenkersatzoperationen vernachlässigbar und deshalb in der Nutzenbewertung nicht zu berücksichtigen.</p>	
Seite 62, Zeile 12 ff.; Seite 60, Zeile	<p>Anmerkung:</p> <p>VI. Sonstiges</p> <p>a) Therapeutischer Bedarf</p> <p>IQWiG-Bewertung</p>	<p>Der Einwand führt zu keiner Änderung des Beschlusses.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
22 ff	<p>„Der pU begründet den therapeutischen Bedarf folgendermaßen: (1) Die sogenannte heparin-induzierte Thrombopenie (HIT) Typ II, die antikörpervermittelte Reaktion auf niedermolekulares bzw. unfraktioniertes Heparin, tritt mit dem neuen Wirkstoff Apixaban nicht auf. (2) Apixaban als orale Therapieform hat Vorteile, indem sowohl bei den Patienten als auch beim Personal Nadelstiche vermieden werden. (3) Personen, die Angst vor Spritzen haben, bleiben auch in der ambulanten Phase therapietreu.“ (Dossierbewertung IQWiG Seite 62)</p> <p>Position von BMS/Pfizer</p> <p>Darüber hinaus sehen BMS/Pfizer den therapeutischen Bedarf in der Senkung venöser Thromboembolien durch die Verfügbarkeit wirksamerer Medikamente wie Apixaban, die das Risiko sowohl aller TVT, schwerer TVT und symptomatischer TVT gegenüber Enoxaparin nach elektiven Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen nochmals halbieren.</p>	<p>Da im Dossier keine auswertbaren Daten zur Vermeidung heparininduzierter Thrombozytopenien, zu vermiedenen Nadelstichverletzungen sowie zur patientenrelevanten Endpunkten hinsichtlich einer oralen Therapieform zur Verfügung gestellt wurden, sind diese Aspekte bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt worden.</p>
Seite 62, Zeile 12 ff.; Seite 60, Zeile 22 ff.	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei der Nutzenbewertung von Apixaban sollte berücksichtigt werden, dass trotz verfügbarer effektiver Prophylaxe venöser Thromboembolien weiterhin ein therapeutischer Bedarf für wirksamere Alternativen besteht.</p> <p>b) Nadelstichverletzungen und Injektionshämatome</p> <p>IQWiG-Bewertung</p>	<p>Es ergeben sich aus dem Einwand keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Hinsichtlich der aufgeführten Endpunkte heparin-induzierte Thrombozytopenie bzw. Injektionshämatome, Nadelstichverletzungen, ist jedoch anzumerken, dass diese in Abschnitt 4.4.2, Modul 4 des Dossiers zum ersten Mal vom pU aufgeführt und vorab nicht als patientenrelevante Endpunkte definiert wurden. Aus Sicht des Instituts sind diese Endpunkte nicht für die Nutzenbewertung heranzuziehen, da keine systematische Datenaufarbeitung seitens des pU vorgelegt wurde.“ (Dossierbewertung IQWiG Seite 60)</p> <p>Position von BMS/Pfizer</p> <p>Das Thema Nadelstichverletzungen und Injektionshämatome wurde im Dossier im Modul 1 (Seite 15 u.17), Modul 3 (Seite 19 und 50) und im Modul 4 (Seite 20, 27, 28, 135, 136,149) behandelt.</p>	<p>Da im Dossier keine auswertbaren Daten zu vermiedenen Nadelstichverletzungen zur Verfügung gestellt wurden, sind diese Aspekte bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt worden.</p>
Seite 62, Zeile 12 ff.; Seite 60, Zeile 22 ff.	<p>Die derzeitige Verfahrensordnung des G-BA sieht keine Möglichkeit vor, logisch ableitbare Nutzenaspekte formal korrekt im Dossier aufzuarbeiten. BMS/Pfizer sehen in der zukünftigen Methodenentwicklung zur frühen Nutzenbewertung einen Bedarf, wie patientenrelevante Unterschiede, die nicht in RCT überprüfbar sind, adäquat im Dossier darzustellen sind.</p> <p>BMS/Pfizer sehen den Vorteil von Apixaban aufgrund der oralen Gabe gegenüber Enoxaparin, das subkutan appliziert werden muss, auch ohne RCT als evident an. Vor dem Hintergrund von ca. 9.000.000 Applikationen pro Jahr bei ca. 300.000 elektiven Hüft-</p>	<p>Für Arzneimittel wird der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte. Vorrangig sind für den Nachweis des Zusatznutzens direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik internationalen Standards und der evidenzbasierten Medizin entspricht. Können zum Zeitpunkt der Bewertung valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen, erfolgt die Bewertung auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz unter Berücksichtigung der Studienqualität mit Angabe der Wahrscheinlichkeit für den Beleg eines Zusatznutzens. Insbesondere im Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bzw. Kniegelenkersatzoperationen (unter Annahme von 30 Tagen Therapiedauer) sieht BMS/Pfizer das Thema Nadelstichverletzungen und Injektionshämatome durchaus für Patienten als relevant an.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Langfristig sollte eine Möglichkeit im Nutzenbewertungsverfahren geschaffen werden, auch logisch ableitbare Nutzenaspekte zu berücksichtigen.</p> <p>Die Vermeidung von Nadelstichverletzungen und Injektionshämatomen sollte als Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen gewürdigt werden.</p> <p>c) Heparininduzierte Thrombozytopenie</p> <p>IQWiG-Bewertung</p> <p>„Hinsichtlich der aufgeführten Endpunkte heparin-induzierte Thrombozytopenie bzw. Injektionshämatome, Nadelstichverletzungen, ist jedoch anzumerken, dass diese in Abschnitt 4.4.2, Modul 4 des Dossiers zum ersten Mal vom pU aufgeführt und vorab nicht als patientenrelevante Endpunkte definiert wurden. Aus Sicht des Instituts sind diese Endpunkte nicht für die Nutzenbewertung heranzuziehen, da keine systematische Datenaufarbeitung seitens des pU vorgelegt wurde (Dossierbewertung IQWiG Seite 60).“</p> <p>Position von BMS/Pfizer</p> <p>Das Thema heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT) wurde</p>	<p>können Nachweise beigebracht werden, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind.</p> <p>Im Dossier wurden keine auswertbaren Daten zu vermiedenen Nadelstichverletzungen bzw. Injektionshämatomen zur Verfügung gestellt.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im Dossier im Modul 1 (Seite 8, 15-17), Modul 3 (Seite 17,18, 52-54) und im Modul 4 (Seite 20, 25, 28, 30, 32, 136, 137, 148, 151) ausführlich behandelt.</p> <p>Es wurde in Modul 3 begründet, warum aufgrund der Molekülstruktur von Apixaban wie auch der anderen neuen oralen Antikoagulantien (Rivaroxaban, Dabigatran) nicht mit dem Auftreten einer HIT zu rechnen ist. Die HIT ist keine Nebenwirkung von Apixaban, eine HIT in der Anamnese ist keine Kontraindikation für die Anwendung von Apixaban und eine regelmäßige Thrombozytenkontrolle zur frühzeitigen Erfassung einer HIT ist laut aktueller Fachinformation im Gegensatz zu Enoxaparin unter einer Apixaban-Prophylaxe nicht erforderlich (Fachinformation Eliquis 2011 [9]; Fachinformation Clexane, 2010 [10]).</p> <p>Die Verhinderung einer therapieinduzierten Thrombozytopenie wurde als Qualitätsziel in die aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften aufgenommen. Bei Einsatz von Heparinen zur VTE-Prophylaxe muss der Patient über das Risiko eine HIT aufgeklärt werden. Insofern weisen Medikamente, die keine HIT hervorrufen können, einen erheblichen Zusatznutzen auf (AMWF 003/001, 2010 [7]).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Langfristig sollte eine Möglichkeit im Nutzenbewertungsverfahren geschaffen werden, auch logisch ableitbare Nutzenaspekte zu berücksichtigen.</p> <p>Die Vermeidung von Heparin-induzierten Thrombozytopenien sollte als Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen</p>	<p>Der Einwand führt zu keiner Änderung des Beschlusses.</p> <p>Da im Dossier keine auswertbaren Daten zur Vermeidung heparininduzierter Thrombozytopenien zur Verfügung gestellt wurden, sind diese Aspekte bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt worden</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gewürdigt werden.	

Literaturverzeichnis

- (1) Committee for Medicinal Products for Human Use. 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.
- (2) AWMF online. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. AWMF-Leitlinie Nr. 065/002. 2010.
- (3) European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) Eliquis. 2011.
- (4) 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.
- (5) 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.
- (6) Kearon C; Akl EA; Comerota AJ; Prandoni P; Bounameaux H; Goldhaber SZ; et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(2):e419S-e494S.
- (7) AWMF online. Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). AWMF-Leitlinie Nr.003/001. 2009.
- (8) Falck-Ytter Y; Francis CW; Johanson NA; Curley C; Dahl OE; Schulman S et al. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(2):e278S-e325S.
- (9) Bristol-Myers Squibb und Pfizer. Fachinformation Eliquis 2,5mg Filmtabletten. 2011.
- (10) Sanofi-Aventis. Fachinformation Clexane 20/40mg. www.roteliste.de .2010.

5.2 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	05.04.2012
Stellungnahme zu	Apixaban, Nr. 121, A11-30, Version 1.0, 12.03.2012
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen ist das Thromboembolierisiko sehr hoch. Aus diesem Grund ist die medikamentöse Thromboembolieprophylaxe obligater Bestandteil des perioperativen Managements dieser Patienten. Dadurch kann die operationsassoziierte Mortalität und Morbidität durch Senkung der Rate an Lungenarterienembolien und tiefen Beinvenenthrombosen signifikant gesenkt werden. Zur perioperativen Thromboseprophylaxe wurden in Deutschland bis vor Kurzem fast ausschließlich parenteral zu verabreichende Antikoagulantien eingesetzt. Mit dem direkten Faktor-Xa-(FXa)-Inhibitor Rivaroxaban und dem Thrombininhibitor Dabigatran stehen seit einiger Zeit zwei für die orale Verabreichung zugelassene Alternativen zur Verfügung.</p> <p>Mit Apixaban wurde ein weiterer oral verfügbarer FXa-Inhibitor zur Thromboseprophylaxe nach Hüft- und Kniegelenkersatz zugelassen. Apixaban blockiert das aktive Zentrum im FXa und hemmt dadurch die FXa-abhängige Bildung von Thrombin. Die daraus resultierende antikoagulatorische Aktivität von Apixaban ist für die antithrombotische Wirkung verantwortlich.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)		
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier Nutzen- bewertung Seiten 4, 44	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden <i>„Diejenigen niedermolekularen Heparine, die zur peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei hohem thromboembolischen Risiko (z. B. orthopädische Chirurgie) zugelassen sind“</i> festgelegt. Dieses Kriterium trifft für das niedermolekulare Heparin Enoxaparin zu (1). Allerdings stehen weitere nieder-molekulare Heparine (Nadroparin, Dalteparin, Certoparin) und das Pentasaccharid Fondaparinux für diese Indikation zur Verfügung (2–5). Von diesen sind zudem Nadroparin und Fondaparinux zur Prophylaxe bei elektiven Knie- oder Hüftgelenkersatzoperationen zugelassen. Dies trifft für Enoxaparin (und die übrigen genannten niedermolekularen Heparine) nicht zu. Das Anwendungsgebiet umfasst <i>„größere orthopädische Operationen mit hohem thromboembolischen Risiko“</i>. Alle oben aufgeführten Wirkstoffe werden auch in der aktuellen Leitlinie des American College of Chest Physicians (ACCP) von 2012 (6) zur perioperativen Thromboembolieprophylaxe als geeignet für die postoperative Primärprophylaxe bei elektivem Knie- oder Hüftgelenkersatz genannt.</p> <p>Die Wahl von Enoxaparin als zweckmäßige Vergleichstherapie durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) erscheint vor</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)		
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>diesem Hintergrund zwar nicht zwingend, aber aufgrund der Datenlage in dieser Indikation geeignet.</p> <p>Zudem wurde für die zweckmäßige Vergleichstherapie gefordert, dass <i>„die Wirkstoffe ... in den für den Schweregrad zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert werden [sollen].“</i> Zur Prophylaxe bei größeren orthopädischen Operationen werden alle genannten Wirkstoffe mit Ausnahme von Nadroparin laut Fachinformationen in einer vom Körpergewicht unabhängigen Dosierung gegeben, bei Enoxaparin z. B. mit 1 x 40 mg/d. Bei schwerer Niereninsuffizienz sind alle genannten Wirkstoffe bis auf Fondaparinux und Enoxaparin, für die Dosisreduktionen gefordert werden, auch in dieser prophylaktischen Indikation kontraindiziert. Für die Prophylaxedauer wird in den Fachinformationen mit Ausnahme von Certoparin (28 bis 35 Tage) auch bei größeren orthopädischen Operationen eine Dauer von etwa 10 Tagen empfohlen bzw. bis zur Mobilisierung oder bis kein erhöhtes Thromboembolierisiko mehr vorliegt. Für Enoxaparin 1 x 40 mg/d wird nach größeren orthopädischen Operationen laut Fachinformation z. B. eine Dauer von <i>„im Mittel 7 bis 10 Tage nach der Operation“</i> angegeben.</p> <p>In den aktuellen Leitlinien der ACCP von 2012 (6) zur perioperativen Thromboembolieprophylaxe wird mit niedrigem Empfehlungsgrad (2B) eine Prophylaxedauer von bis zu 35 Tagen statt 10 bis 14 Tagen nach Operation bei größeren</p>	<p>Siehe Ausführungen bei Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Pfizer Deutschland GmbH zur Prophylaxedauer.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)		
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>orthopädischen Eingriffen aufgeführt. Hier wird nicht zwischen elektiver Knie- oder Hüftgelenkersatzoperation unterschieden. Dies steht im Widerspruch zur Empfehlung der deutschen interdisziplinären S3-Leitlinie von 2009 (7), die bei Hüftgelenkersatz, nicht aber nach Kniegelenkersatz, eine Prophylaxedauer von 28 bis 35 Tagen empfiehlt. Eine Anpassung der Prophylaxedauer an das individuelle Risiko der Patienten ist nicht mehr Inhalt der aktuellen ACCP-Leitlinie.</p> <p>In den ACCP-Leitlinien von 2012 werden – mit gleich hohem Empfehlungsgrad wie für die o. g. Wirkstoffe – auch der orale Thrombinhemmer Dabigatran und der Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban empfohlen. Bei der Wahl zwischen diesen und den niedermolekularen Heparinen wird wegen der größeren Erfahrungen letzteren eine schwache Präferenz gegeben (6). Dabigatran und Rivaroxaban sind in Deutschland bereits seit 2008 speziell zur Prophylaxe bei elektivem Knie- oder Hüftgelenkersatz zugelassen (8;9). Beide Wirkstoffe sind in den Indikationen ebenfalls mit dem niedermolekularen Heparin Enoxaparin in einer Dosierung von 40 mg/d verglichen worden und haben sich – ohne differenzierte Studienbewertung – unter patientenrelevanten Aspekten als ähnlich effektiv wie Enoxaparin und möglicherweise als geringfügig effektiver als Rivaroxaban erwiesen (10–13). Die Tagestherapiekosten von Dabigatran und Rivaroxaban in den Indikationen elektiver Knie- oder Hüftgelenkersatz sind günstiger als für Apixaban und auch Enoxaparin. Vor diesem Hintergrund wäre auch eine</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA zu berücksichtigen. Aufgrund den im Vergleich zu den niedermolekularen Heparinen fehlenden Langzeiterfahrungen in der Anwendung von Faktor Xa-Inhibitoren bzw. direkten Thrombininhibitoren, wurden die niedermolekularen Heparine als geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Dem pharmazeutischen Unternehmer stand frei, aus diesen einen Wirkstoff zu wählen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)		
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier Nutzenbe- wertung, 2.4: Ergebnisse zum	<p>vergleichende Nutzenbewertung von Apixaban in der aktuell zugelassenen Indikation (14) mit Dabigatran und Rivaroxaban als Vergleichstherapie in Form indirekter Vergleiche trotz der einzuräumenden Einschränkungen hinsichtlich der Ergebnissicherheit wünschenswert gewesen; laut Methodenpapier des IQWiG (15) können zur Nutzenbewertung auch indirekte Vergleiche herangezogen werden (s. Nutzenbewertung von Ticagrelor (16)). Insofern wären auch Dabigatran und Rivaroxaban als Vergleichstherapien für einen indirekten Vergleich zweckmäßig gewesen, zumal mit Enoxaparin jeweils ein gemeinsamer Komparator vorliegt.</p> <p><u>Meta-Analysen</u></p> <p>Die Nutzenbewertung für Apixaban fasst die Studienergebnisse für die beiden Anwendungsgebiete elektiver Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen – im Gegensatz zu den Darstellungen des pU im Dossier – primär im Rahmen von Meta-Analysen zusammen. Es ist nicht zu erkennen, ob eine Vorgabe durch den G-BA umgesetzt wurde oder dieses Vorgehen auf Initiative des IQWiG erfolgte. Aus der Formulierung des Anwendungsgebietes für Apixaban in der Fachinformation (14) „... nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen“ ergibt sich keineswegs, dass beide Anwendungsgebiete bei der Nutzenbewertung zusammen zu betrachten sind. Hierzu sei auf die Nutzenbewertung von Ticagrelor verwiesen, bei der auch die</p>	<p>Siehe Ausführungen bei Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Pfizer Deutschland GmbH zur Metaanalyse.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)		
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusatz- nutzen, Seite 23 f.; 2.7.2.2, Seite 49 f.	<p>Subentitäten des akuten Koronarsyndroms separat bewertet wurden, obwohl sie in der entsprechenden Fachinformation (17) mit einer Oder-Verbindung erwähnt sind.</p> <p>Nach dem Methodenpapier des IQWiG muss vor Durchführung von Meta-Analysen zunächst geklärt werden, ob eine Zusammenfassung der betrachteten Studien sinnvoll ist (15). Dies scheint bei einer Studie zum elektiven Hüftgelenkersatz und einer zum elektiven Kniegelenkersatz medizinisch aus mehreren Gründen nicht sinnvoll:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Die Patienten mit Kniegelenkersatz sind in den zu bewertenden Studien (18;19) im Mittel 7 Jahre älter, 2 kg schwerer und haben in 10 % der Fälle häufiger eine reine Regionalanästhesie erhalten; alle drei Faktoren sind unabhängige Risikofaktoren für Thromboembolien. Dies kann trotz der randomisierten Zuteilung der Patienten in den Studien angesichts der ungleichen Patientenzahl zwischen den Studien zu Ergebnisverzerrungen in den Einzelindikationen führen. b) Bei über 90 % der Patienten mit Kniegelenkersatz wurde bei der Implantation Knochenzement verwendet, bei Patienten mit Hüftgelenkersatz dagegen nur bei etwa 27 %. Die Verwendung von Knochenzement kann zu Komplikationen führen, die klinisch als akute Lungenembolien imponieren können (20–22). Ergebnisverzerrungen für die Einzelindikationen, wie 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)		
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unter a) beschrieben, erscheinen möglich.</p> <p>c) Bei etwa 47 % der Patienten mit Kniegelenkersatz ist der Eingriff in Blutsperre durchgeführt worden (Tourniquet), bei den Eingriffen zum Hüftgelenkersatz so gut wie gar nicht (bei 2 von 5.407 Patienten). Dabei ist zu beachten, dass Kniegelenkersatzoperationen mit Tourniquet ein höheres Risiko für thromboembolische Komplikationen haben (23–25); aktuelle Meta-Analysen bestätigen dies (26–28). Ergebnisverzerrungen für die Einzelindikationen, wie unter a) beschrieben, erscheinen möglich.</p> <p>d) Bei Patienten mit Kniegelenkersatz finden sich phlebografisch nahezu zehnmal so häufig tiefe Venenthrombosen als bei Patienten mit Hüftgelenkersatz (18;19).</p> <p>e) Die Prophylaxedauer betrug nach Kniegelenkersatz im Mittel 12 Tage und nach Hüftgelenkersatz im Mittel 34 Tage (18;19).</p> <p>Aus den genannten Gründen ist nicht nachvollziehbar, warum die Ergebnisse beider Studien bei der Nutzenbewertung für Apixaban primär metaanalytisch zusammengefasst wurden.</p> <p>In der Dossierbewertung durch das IQWiG werden Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Apixaban gegenüber Enoxaparin für die einzelnen patientenrelevanten Endpunkte für die Indikationen Kniegelenkersatz und Hüftgelenkersatz separat</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)		
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier Nutzenbe- wertung	<p>dargestellt. Aus der primär metaanalytischen Auswertung zweier Studien werden für einzelne Endpunkte Belege für einen Zusatznutzen abgeleitet. Wird das Methodenpapier des IQWiG (15) zugrunde gelegt, so ergibt sich bei Vorliegen einer Studie für jede einzelne Indikation (Kniegelenkersatz bzw. Hüftgelenkersatz) nur ein Hinweis für einen Zusatznutzen. Insofern hat die (medizinisch schwer begründbare) primäre metaanalytische Auswertung beider Studien erhebliche Konsequenzen für die Festlegung des Zusatznutzens.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Kritisch ist anzumerken, dass für die Bewertung des Zusatznutzens bzw. größeren Schadens von Apixaban gegenüber Enoxaparin die Gesamtbeobachtungszeit – also die eigentliche Behandlungsdauer (bei Kniegelenkersatz im Mittel 12 Tage; bei Hüftgelenkersatz im Mittel 34 Tage) <u>plus</u> die Nachbeobachtungsperiode über 60 ± 5 Tage – zugrunde gelegt wurde. So waren in beiden Studien nach den eigentlichen Prophylaxephase Phlebografien obligatorisch zur Erfassung der in den Studienprotokollen definierten primären Endpunkte (alle phlebografisch erfassbaren – also nicht nur symptomatische, sondern auch asymptomatische – tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien und Todesfälle jeglicher Ursache). Ein derartiges Screening wird weder in der ACCP-Leitlinie von 2012 noch in der interdisziplinären deutschen S3-Leitlinie von 2009 empfohlen. Dieses studienbedingte Screening hatte zur Folge,</p>	<p>Siehe Ausführungen bei Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Pfizer Deutschland GmbH zur Einbeziehung der Nachbeobachtungsphase und Bewertung der Ergebnisse der Gesamtperiode zu den einzelnen Studien.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)		
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2.1: Kurz- fassung der Nut- zenbewer- tung, Wahr- scheinlich- keit und Ausmaß des Zusatz- nutzens, S. 8; 2.4: Ergebnisse zum Zusatz- nutzen, S. 15–25; 2.5: Ausmaß und Wahr- scheinlich- keit des Zusatznut- zens, S. 36 ff.	<p>dass vor allem in der Studie zur Prophylaxe bei Kniegelenkersatz 14 % (Apixaban) bzw. 24 % (Enoxaparin) asymptotische tiefe Venenthrombosen entdeckt wurden, die von den weiter betreuenden Ärzten in der Nachbeobachtungsperiode behandelt werden konnten. In der Studie zur Prophylaxe bei Hüftgelenkersatz waren diese Zahlen zwar geringer (1 % vs. 3,5 %), wiesen jedoch eine signifikante Differenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen auf.</p> <p>Damit erscheint eine Betrachtung der Gesamtstudiendauer durch das IQWiG (Behandlungsdauer <u>plus</u> Nachbeobachtungsperiode) für die Primäranalyse der Ereignisraten zumindest unter den üblichen und auch in Leitlinien empfohlenen Versorgungsbedingungen nicht nachvollziehbar. Nachbeobachtungsperioden über 60 oder besser über 90 Tage nach perioperativen Thromboembolieprophylaxen sind sinnvoll und wünschenswert. In dieser Nachbeobachtung ist jedoch ein obligatorisches Screening auf asymptotische tiefe Venenthrombosen nicht sinnvoll, da deren „Diagnose“ dann die weitere Behandlung der Patienten bestimmen (im Fall der beiden Studien auch differenziell unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen) und, gemessen an den praxisüblichen Versorgungsbedingungen, zu einer maßgeblichen Ergebnisverzerrung führen kann. Nach Angaben des IQWiG in der Dossierbewertung sollen nach eigenen Analysen diese nicht indizierten Behandlungen asymptomatischer tiefer Venenthrombosen die Gesamtbewertung des Nutzens und</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)		
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schadens von Apixaban gegenüber Enoxaparin nicht maßgeblich beeinflusst haben. Diese Feststellung lässt sich nicht überprüfen.</p> <p>Aus diesen und den schon im Abschnitt „Meta-Analysen“ genannten Gründen sollte sich die Nutzenbewertung von Apixaban gegenüber Enoxaparin nur auf die eigentlichen Prophylaxephase und auf die beiden Indikationen (Kniegelenkersatz und Hüftgelenkersatz) separat beschränken. Weitgehender Konsens besteht hinsichtlich der vom IQWiG als patientenrelevant definierten Endpunkte.</p> <p>Das IQWiG kommt auf Basis der wesentlichen patientenrelevanten Endpunkte, primär metaanalytischer Auswertung beider Studien und Betrachtung der Gesamtstudiendauer zu folgenden Aussagen:</p> <p>Prophylaxe bei elektivem Kniegelenkersatz (Tabelle 11, S. 38):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lungenembolien: geringerer Nutzen von Apixaban von beträchtlichem Ausmaß • symptomatische tiefe Venenthrombosen: Zusatznutzen von Apixaban von geringem Ausmaß <p>Prophylaxe bei elektivem Hüftgelenkersatz (Tabelle 13, S. 38):</p> <ul style="list-style-type: none"> • symptomatische tiefe Venenthrombosen: Zusatznutzen von Apixaban von geringem Ausmaß <p>Die AkdÄ kommt in diesen genannten Punkten zu einer</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)		
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>anderen Bewertung:</p> <p>Apixaban gegenüber Enoxaparin für die perioperative Prophylaxe bei Kniegelenkersatz (ADVANCE-2):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gesamtmortalität: kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden 2. Lungenembolien (gesamt und/oder fatal): kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden 3. symptomatische tiefe Venenthrombosen (gesamt, distal oder proximal): kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden 4. major Blutungen: kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden 5. klinisch relevante, nicht-major Blutungen: kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden 6. major Blutungen plus klinisch relevante, nicht-major Blutungen: kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden 7. Gesamtrate unerwünschter Ereignisse: kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)		
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>8. Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse: kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden</p> <p>9. Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse: kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden</p> <p>10. Lebensqualität: keine Daten</p> <p>Analog ergibt sich für die Bewertung von Apixaban gegenüber Enoxaparin für die perioperative Prophylaxe bei Hüftgelenkersatz (ADVANCE-3):</p> <p>1. Gesamtmortalität: kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden</p> <p>2. Lungenembolien (gesamt und/oder fatal): kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden</p> <p>3. symptomatische tiefe Venenthrombosen (gesamt, distal oder proximal): kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden</p> <p>4. major Blutungen: kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden</p> <p>5. klinisch relevante, nicht-major Blutungen: kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)		
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schaden</p> <p>6. major Blutungen plus klinisch relevante, nicht-major Blutungen: kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden</p> <p>7. Gesamtrate unerwünschter Ereignisse: Anhalt (oder Hinweis; unklare Ergebnissicherheit) für einen Zusatznutzen von Apixaban</p> <p>8. Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse: kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden</p> <p>9. Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse: kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden</p> <p>10. Lebensqualität: keine Daten</p> <p>Den weiteren Bewertungen des IQWiG bezüglich patientenrelevanter Endpunkte kann die AkdÄ zustimmen.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich aus Sicht der AkdÄ feststellen, dass Apixaban weder bei elektivem Kniegelenkersatz noch bei elektivem Hüftgelenkersatz gegenüber Enoxaparin in der perioperativen Prophylaxe von patientenrelevanten thromboembolischen Ereignissen einen Zusatznutzen bietet oder größeren Schaden verursacht.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)		
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bei der Bewertung der Übertragbarkeit und Aussagekraft der Ergebnisse der beiden relevanten Studien ADVANCE-2 und ADVANCE-3 (18;19) ist auch – wie in der Dossierbewertung des IQWiG angeführt – von Bedeutung, dass nur Patienten in die	<p>Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien beinhalteten jeweils eine Behandlungs- und eine Nachbeobachtungsperiode. Am Ende der Behandlungsperiode wurde entsprechend dem Studienprotokoll eine obligatorische Phlebographie durchgeführt. Die aufgrund der Phlebographie diagnostizierten asymptomatischen tiefen Venenthrombosen indizierten eine im Ermessen des Arztes liegende therapeutische Antikoagulation. Diese therapeutischen Behandlungen mit Antikoagulanzen in der Nachbeobachtungsperiode führen potentiell zu Verzerrungen der Studienergebnisse für die Gesamtperiode, da die therapeutische Antikoagulation bei den betroffenen Patienten genau die (positiven und negativen) Effekte beeinflusst, die der medizinische Grund für die prophylaktische Behandlung mit Antikoagulanzen in niedrigerer Dosierung sind. Dem Sachverhalt der möglichen Ergebnisverzerrung wird Rechnung getragen, indem durch den G-BA die Behandlungs- und Gesamtperioden, insbesondere für die ADVANCE-2-Studie, hinsichtlich der Endpunkte differenziert betrachtet und bewertet wurden.</p> <p>Vom G-BA wird grundsätzlich wird eine Endpunkterhebung am Ende der Nachbeobachtungszeit als sinnvoll erachtet, um etwaige unerwünschte Ereignisse als Spätfolge der Thromboseprophylaxe zu erfassen und ggf. im Rahmen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Bei Berücksichtigung der Nachbeobachtungsphase in der ADVANCE-3 Studie (Hüftgelenkersatzoperationen) ergibt sich ein statistisch</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)		
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier Nutzenbe- wertung,	<p>Studien eingeschlossen werden konnten, die explizit der Durchführung einer Phlebografie am Ende der Prophylaxeperiode zugestimmt haben. Bei der Bewertung der Ergebnisse ist die Tatsache zu berücksichtigen, dass vorwiegend Patienten an der Studie teilgenommen haben, die besonders motiviert waren und ggf. eine höhere Adhärenz aufwiesen.</p> <p>Dass die obligatorische Durchführung einer Phlebografie am Ende der Prophylaxeperiode nicht der Versorgungsrealität entspricht und auch in Leitlinien nicht empfohlen wird, wurde bereits oben angeführt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens wären folgende weitere Subgruppenanalysen relevant gewesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit oder ohne Operation in Blutsperre (Kniegelenkersatz) und mit oder ohne Einsatz von Knochenzement (v. a. Hüftgelenkersatz) • Patienten mit oder ohne niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (ASS) als Begleitmedikation; Patienten mit oder ohne (erlaubte) kurzwirkende nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) als Begleitmedikation <p><u>Studiendesign</u></p> <p>Einige Kritikpunkte am Design der vom pU vorgelegten Studien sind bereits oben angeführt (z. B. obligatorische Phlebografie mit</p>	<p>signifikanter Vorteil hinsichtlich einer niedrigeren TVT-Rate unter Apixaban.</p> <p>Folglich gibt es für diese Patientengruppe eine Hinweis für einen geringen Zusatznutzen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)		
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2.7.2.2, S. 46 ff.; Dossier zur Nutzenbewertung des pU, Modul 4 A, 4.2.5.1 und 4.2.5.2	<p>Freistellung an die weiter behandelnden Ärzte, auch asymptotische Venenthrombosen zu therapieren; (Subgruppen).</p> <p>Bei der Auswahl der Endpunkte ist zu kritisieren, dass der pU im Dossier u. a. keine separaten Auswertungen zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt hat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • symptomatische tiefe Venenthrombosen (getrennt nach distalen und proximalen) • Lebensqualität der Patienten • klinisch relevante, nicht-major Blutungen <p>Der pU hat als primären Endpunkt eine Kombination aus Gesamtmortalität und allen venösen Thromboembolien gewählt. Unter letzteren wurden nicht-fatale Lungenembolien, symptomatische tiefe Venenthrombosen, aber auch asymptotische tiefe Venenthrombosen subsumiert. Im phlebografischen Screening gefundene asymptotische tiefe Venenthrombosen stellen einen Surrogatparameter dar. Dies lässt sich dadurch belegen, dass (wie auch aus früheren Studien bekannt) nur ein Bruchteil der asymptotischen tiefen Venenthrombosen klinisch symptomatisch wurde (Kniegelenkersatz <5 %; Hüftgelenkersatz <10 %).</p>	<p>Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung für die konkrete Bewertung von Apixaban.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)		
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fazit:</p> <p>Die AkdÄ stimmt einer primären metaanalytischen Auswertung der beiden Studien ADVANCE-2 und ADVANCE-3 in den Indikationen Kniegelenkersatz- und Hüftgelenkersatzoperation nicht zu.</p> <p>Die primäre metaanalytische Auswertung durch das IQWiG hat zur Folge, dass Apixaban über die Gesamtstudiendauer beim Endpunkt symptomatische tiefe Venenthrombosen beim Kniegelenkersatz einen Beleg für einen Zusatznutzen erhält. Dabei ist der Unterschied zwischen den Ereignisraten bei Auswertung der Einzelstudie nicht signifikant.</p> <p>Auch beim Hüftgelenkersatz wird für den Endpunkt symptomatische tiefe Venenthrombosen ein Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban durch das IQWiG festgestellt, obwohl sich bei Auswertung der Einzelstudie trotz signifikanter Differenzen der Ereignisraten für Apixaban lediglich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ergibt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation "Clexane® 20 mg/40 mg". Stand: März 2010.
2. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG: Fachinformation "Arixtra® 1,5 mg/0,3 ml Injektionslösung, Fertigspritze". Stand: Oktober 2011.
3. PFIZER PHARMA GmbH: Fachinformation "Fragmin® 10 ml Multidose". Stand: November 2010.
4. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG: Fachinformation "Fraxiparine®". Stand: August 2011.
5. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Mono-Embolex® 3000 I.E. Prophylaxe Sicherheitsspritze". Stand: Oktober 2011.
6. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al.: Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141: e278S-e325S.
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). Version vom 18. März 2009.
8. Boehringer Ingelheim International GmbH: Fachinformation "Pradaxa® 110 mg Hartkapseln". Stand: Februar 2012.
9. Bayer Pharma AG: Fachinformation "Xarelto® 10 mg Filmtabletten". Stand: Dezember 2011.
10. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N 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: 2178-2185.
11. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE et al.: Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008; 372: 31-39.
12. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al.: Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med 2008; 358: 2765-2775.
13. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al.: Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2007; 370: 949-956.

14. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa: Fachinformation "Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten". Stand: Mai 2011.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Allgemeine Methoden - Version 4.0:
https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf. Köln, 23.09.2011. Zuletzt geprüft: 30. März 2012.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Ticagrelor - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V:
https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf. Köln, Auftrag: A11-02, Version: 1.0, Stand: 29. September 2011; IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 80. Zuletzt geprüft: 30. März 2012.
17. AstraZeneca GmbH: Fachinformation "Brillique™ 90 mg Filmtabletten". Stand: Oktober 2011.
18. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE et al.: Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010; 363: 2487-2498.
19. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A et al.: Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010; 375: 807-815.
20. Govil P, Kakar PN, Arora D et al.: Bone cement implantation syndrome: a report of four cases. *Indian J Anaesth* 2009; 53: 214-218.
21. Donaldson AJ, Thomson HE, Harper NJ, Kenny NW: Bone cement implantation syndrome. *Br J Anaesth* 2009; 102: 12-22.
22. Miller D, Frost A, Choksey A, Perkins R: Cement venogram: as a result of high femoral cement pressurisation. A report of 3 cases. *Hip Int* 2008; 18: 228-230.
23. Reikeras O, Clementsen T: Thrombosis markers in hip versus knee arthroplasty: a pilot study. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2009; 17: 291-295.
24. Nagashima M, Wauke K, Ogawa R, Yoshino S: The association between the use of tourniquet during operation and the development of pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis. *J Nihon Med Sch* 2003; 70: 86-87.
25. Kato N, Nakanishi K, Yoshino S, Ogawa R: Abnormal echogenic findings detected by transesophageal echocardiography and cardiorespiratory impairment during total knee arthroplasty with tourniquet. *Anesthesiology* 2002; 97: 1123-1128.

26. He T, Cao L, Yang DS et al.: [A meta-analysis for the efficacy and safety of tourniquet in total knee arthroplasty]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2011; 49: 551-557.
27. Tai TW, Lin CJ, Jou IM et al.: Tourniquet use in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011; 19: 1121-1130.
28. Smith TO, Hing CB: The efficacy of the tourniquet in foot and ankle surgery? A systematic review and meta-analysis. *Foot Ankle Surg* 2010; 16: 3-8.

5.3 Stellungnahme Sanofi Aventis GmbH

Datum	23.03.2012
Stellungnahme zu	Apixaban/ Eliquis [®]
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	<p>Als Entwickler und Hersteller der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin-Natrium sehen wir uns zum Kreis der von der zur Rede stehenden frühen Nutzenbewertung betroffenen Hersteller gehörend.</p> <p>Fachinformation Clexane 20mg/40mg:</p> <div data-bbox="607 687 678 746" data-label="Image"> </div> <p>Fachinformation Clexane 20/40mg</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH		
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 4-5, 18, 58-59, 68 Seite 14 Tab. 5	<p>Anmerkung: Zur Methodik „Meta-Analyse“ des IQWiG</p> <p>Die Nutzenbewertung von Apixaban fasst die Studienergebnisse für das gesamte Anwendungsgebiet elektiver Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen primär im Rahmen von Meta-Analysen zusammen.</p> <p>Auch wenn es sich bei den eingeschlossenen Studien um zwei doppelblinde, parallele, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studien handelt, finden sich sowohl in den Patientenkollektiven als auch in der Behandlungsdauer auffällige Unterschiede, aufgrund derer Sanofi-Aventis das Zusammenfassen beider Studien in Frage stellt.</p> <p>Beide Studien unterscheiden sich beispielsweise nicht nur hinsichtlich der Art des elektiven Eingriffes (Knie-OP vs. Hüft-OP) und der Behandlungsdauer sondern auch in Alter Geschlechterverteilung und Zahl der eingetretenen Ereignisse des kombinierten primären Endpunktes (Gesamt mortalität/Alle VTE).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Patienten mit einer Kniegelenksersatzoperation (ADVANCE-2) waren im Mittel 5 Jahre älter als die Patienten mit einer Hüftgelenksersatzoperation (ADVANCE-3). • Während bei der Kniegelenksoperation (ADVANCE-2) zwischen 71 und 74 % weibliche Patienten eingeschlossen wurden, waren es bei der Hüftgelenksoperation (ADVANCE-3) 53 bis 54 %. • Hinsichtlich der Studiendauer fanden sich entsprechend der AWMF-Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE)“ 	<p>Siehe Ausführungen bei Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Pfizer Deutschland GmbH zur Metaanalyse.</p>

ebenfalls Unterschiede in ADVANCE-2: 12 ± 2 Tage vs. ADVANCE-3: 35 ± 3 Tage.

- Besonders auffällig werden die Unterschiede der beiden Patientenpopulationen beim Vergleich der Anzahl verwendeter Tourniquets und des Eintretens des primären Endpunktes (Gesamtmortalität/Alle VTE). Während bei der Kniegelenksoperation (ADVANCE-2) 9,9 -11% Tourniquets verwendet wurden, kamen unter der Hüftgelenksoperation (ADVANCE-3) weniger als 0,1% Tourniquets zum Einsatz. Gleichzeitig trat der primäre Endpunkt bei 15,06% - 24,37% der Patienten aus ADVANCE-2 und lediglich bei 1,39% - 3,86% der Patienten aus ADVANCE-3 ein.
- Die Ergebnisse für Lungenembolien wurden aufgrund bestehender Heterogenität ($p < 0,2$) zu Recht nicht metaanalytisch zusammengefasst. Auf Basis der Einzelstudienresultate zeigte sich in ADVANCE-2 (Knie-OP) ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Apixaban. In ADVANCE-3 (Hüft-OP) war dagegen die Rate an Lungenembolien unter Enoxaparin erhöht, obgleich das Ergebnis nicht statistisch signifikant war. Diese in sich widersprüchlichen Resultate sind nach Ansicht von Sanofi-Aventis eine Folge der heterogenen Patientenpopulationen beider Studien.



ADVANCE-2_NEJM



ADVANCE-3_NEJM



S3_Leitlinien

5.4 Stellungnahme Bayer Vital GmbH

Datum	02.04.2012
Stellungnahme zu	Apixaban/Eliquis®
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bayer Vital GmbH vertreibt in Deutschland das Arzneimittel Rivaroxaban (Xarelto®) u. a. für die Indikation „Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen“. Rivaroxaban ist als Faktor Xa-Inhibitor ein direkter Mitbewerber von Apixaban in der genannten Indikation. Der Zulassungsinhaber ist die Bayer Schering Pharma AG.</p> <p>Im Nutzendossier zu Apixaban (Eliquis®) wird von der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und der Pfizer Deutschland GmbH als einreichende pharmazeutische Unternehmen an verschiedenen Stellen Bezug zu Rivaroxaban genommen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Modul 2: Angaben zum Eliminationsweg• Modul 3: Angaben zu den Versorgungsanteilen• Modul 4: Ergebnisse randomisierter, kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel <p>Durch die Bezugnahme auf Rivaroxaban sieht es die Bayer Vital GmbH als unverzichtbar an, bei der Anhörung zu Apixaban persönlich vertreten zu sein, um Aussagen zu Rivaroxaban - entweder von Seiten der einreichenden pharmazeutischen Unternehmen oder von Seiten des G-BA - zur Kenntnis zu nehmen bzw. klärend kommentieren zu können.</p> <p>Die Notwendigkeit hierzu wird von der Tatsache unterstrichen, dass einige Darstellungen zu Rivaroxaban im Nutzendossier zu Apixaban durch die einreichenden pharmazeutischen Unternehmen zumindest</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>diskussionswürdig sind. Beispielsweise ist die Beschreibung des Eliminationswegs unzureichend dargestellt. In Modul 4 werden weiterhin Ergebnisse der Zulassungsstudien (RECORD-Studien) von Rivaroxaban herangezogen.</p> <p>Die Bayer Vital GmbH sieht es aus den genannten Gründen als unverzichtbar an, bei der Anhörung zu Apixaban persönlich vertreten zu sein.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 9 Zeile 7 ff	<p>Anmerkung:</p> <p>Patientenindividuelle Dauer der Gabe der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Hintergrund</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für die Bewertung von Apixaban im Anwendungsgebiet „Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen“ wurde entsprechend den Angaben in der Nutzenbewertung des IQWiG vom G-BA „diejenigen niedermolekularen Heparine (NMH)“ bestimmt, „die zur peri- und postoperativen Primärprophylaxen tiefer Venenthrombosen bei hohem thromboembolischem Risiko (z.B. orthopädische Chirurgie) zugelassen sind“ (1). Die Wirkstoffe sollten in den für den Schweregrad zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert werden (1).</p> <p>Der pU wählte für das Dossier zur frühen Nutzenbewertung Enoxaparin als ZVT aus. Dabei wurde „Enoxaparin 40 mg mit dem für das Indikationsgebiet in Deutschland zugelassenen Dosierungsregime“ im weiteren Verlauf des Dossiers eingesetzt. Für die Bestimmung der Therapiedauer wurde seitens des pU die</p>	<p>Siehe Ausführungen bei Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Pfizer Deutschland GmbH zur Prophylaxedauer.</p>

derzeit gültige S3-Leitlinie der AWMF „Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE)“ zugrunde gelegt (2). Der Leitlinie folgend wurde für Patienten mit **Hüftgelenkersatzoperation** die Dauer der VTE-Prophylaxe mit Enoxaparin auf 28 bis 35 Tage und für Patienten mit Kniegelenkersatzoperationen auf 11 bis 14 Tage festgelegt.

Das IQWiG folgte in seiner Nutzenbewertung (1) prinzipiell der Wahl der ZVT des pU, weist jedoch ausdrücklich darauf hin, dass, entgegen den Vorgaben des G-BA, die NMH-Gabe nicht patientenindividuell optimiert wurde.

Das IQWiG sieht hinsichtlich der Prophylaxedauer bei Knie- und Hüftgelenkersatzoperationen Abweichungen zwischen der in der Fachinformation empfohlenen Prophylaxedauer und der in den klinischen Studien verwendeten Prophylaxedauer für Enoxaparin. Die sich daraus ergebende Problematik wird beispielhaft an Hüftgelenkersatzoperationen beschrieben.

Die Abweichung bei Hüftgelenkersatzoperationen wird in der unterschiedlichen Prophylaxedauer von Enoxaparin (im Mittel 7 bis 10 Tage nach der Operation) lt. Fachinformation (3) und der Prophylaxedauer von 35 ± 3 Tagen in der herangezogenen klinischen Studie gesehen.

Das IQWiG stellt im Weiteren fest, dass sich die Angaben aus der Fachinformation von Enoxaparin zur Dauer der VTE-Prophylaxe im Widerspruch mit den Empfehlungen der AWMF-Leitlinie und der ACCP-Leitlinie von 2008 stehen (4). Die AWMF-Leitlinie empfiehlt für Patienten mit einer Hüft-OP eine Prophylaxe von 4 bis 5 Wochen. Die ACCP-Leitlinie von 2008 spricht für Patienten mit einer Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation von einer Prophylaxedauer von mindestens 10 Tage nach der Operation. Darüber hinaus wird eine Fortführung der Prophylaxe bis 35 Tage nach dem Eingriff empfohlen. Die Empfehlung zur verlängerten (bis 35 Tage) Prophylaxe mit NMH nach Hüftgelenkersatzoperationen wird mit dem stärksten Evidenzgrad (1A) ausgesprochen, während

die Empfehlung zur verlängerten (bis 35 Tage) Prophylaxe mit NMH nach Kniegelenksersatzoperationen mit den etwas schwächer Evidenzgrad 1C ausgesprochen wird. Das IQWiG legt danach eine individuelle Prophylaxedauer zwischen 10 und 35 Tagen für die VTE-Prophylaxe fest. Diese Festlegung der patientenindividuellen Dauer basiert möglicherweise auf der Kombination aus der Fachinformation von Enoxaparin, der AWMF-Leitlinie und der ACCP Guideline 2008 von Geerts et al. (2-4).

Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Der medizinische Kenntnisstand der neunziger Jahre (im Jahre 1989 erhielt Enoxaparin die Erstzulassung) ist die Basis der vom IQWiG zitierten Prophylaxedauer von Enoxaparin nach Fachinformation. In den Zulassungsstudien mit Enoxaparin bei Patienten mit Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen wurde die VTE-Prophylaxe, dem damaligen Kenntnisstand entsprechend, 6 bis 15 Tage durchgeführt (5-7).

Die Versorgungsrealität in Deutschland entspricht jedoch nicht mehr der den Zulassungsstudien zugrunde liegenden Prophylaxedauer. Inzwischen empfehlen die aktuellen deutschen Leitlinien (2) und auch die neue ACCP-Leitlinie aus dem Jahr 2012 (8) eine deutlich längere VTE-Prophylaxe. In der deutschen S3-Leitlinie wird eine Prophylaxedauer von 28 bis 35 Tagen empfohlen (2); die ACCP Leitlinie von 2012 empfiehlt eine Prophylaxedauer von bis zu 35 Tagen anstatt von 10 bis 14 Tagen (8). Diese Empfehlungen beruhen auf Analysen verschiedener Studien zur Dauer der VTE-Prophylaxe und den daraus resultierenden Inzidenzraten thromboembolischer Ereignisse (siehe Abbildung 1 (8)):

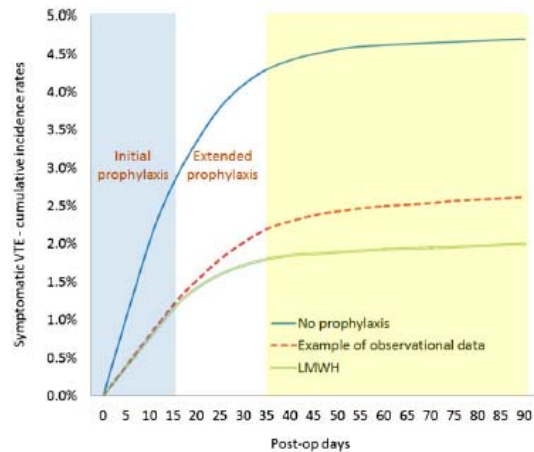


FIGURE 1. [Section 1.3.1] Schematic of estimated incidence rates for LMWH and no prophylaxis for major orthopedic surgery used for this guideline. Additional example data are from observational studies (dashed line), which usually represents a cumulative incidence rate resulting from high rates of prophylaxis in the first 7 to 14 days and low rates or no prophylaxis during the extended prophylaxis period. LMWH = low-molecular-weight heparin.

Anhand dieser Abbildung lässt sich der Nutzen der verlängerten VTE-Prophylaxe anschaulich darstellen. Wie deutlich zu erkennen ist, werden durch eine auf 28 bis 35 Tage dauernde VTE-Prophylaxe nochmals mehr thromboembolische Ereignisse vermieden als bei einer Prophylaxedauer von 10 bis 14 Tagen.

Um die derzeit in Deutschland geltende Versorgungsrealität adäquat abzubilden, muss bei der patientenindividuellen Optimierung der VTE-Prophylaxe mit Enoxaparin bei Patienten mit Hüftgelenkersatzoperationen eine Prophylaxedauer von 28 bis 35 Tagen zugrunde gelegt werden. Da die Dauer der VTE-Prophylaxe die Grundlage für weitere Kostenberechnungen ist, führt die Beibehaltung der vom IQWiG veranschlagten Prophylaxedauer von 10-35 Tagen zu einer systematischen Unterschätzung der Therapiekosten für die ZVT und einer verzerrten Darstellung der

	<p>Kostensituation aus Sicht der GKV in Deutschland.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Um die derzeit in Deutschland geltende Versorgungsrealität adäquat abzubilden, soll bei der patientenindividuellen Optimierung der VTE-Prophylaxe mit Enoxaparin bei Patienten mit Hüftgelenksersatzoperationen eine Prophylaxedauer von 28 bis 35 Tagen bzw. 11 bis 14 Tagen nach Kniegelenksersatzoperationen zugrunde gelegt werden.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Methoden der Kostenberechnungen</p> <p>Hintergrund</p> <p>Im Anlagenverzeichnis zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V) werden in der „Dokumentenvorlage, Version vom 20.02.2011“ des Modul 3 („Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“) in verschiedenen Tabellen Kostenberechnungen zum zu bewertenden Wirkstoff und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gefordert.</p> <p>Stellungnahme der Bayer Vital GmbH</p> <p>Das methodische Vorgehen in Bezug auf die Kostenbetrachtung ist nicht konsistent.</p> <p>Am Beispiel der Nutzenbewertung von Apixaban werden im Folgenden zwei ausgesuchte Probleme dargestellt.</p> <p><i>1. Datenlücken</i></p> <p>Die Verfügbarkeit und Publikation von Daten im Bereich der Epidemiologie und der Gesundheitsökonomie bzw. der Versorgungsforschung ist in Deutschland allgemein sehr begrenzt. Dieser Umstand führt bei der Erstellung eines Nutzendossiers</p>	

<p>gemäß den Vorgaben der Verfahrensordnung dazu, dass größtenteils mit Schätzungen und Annahmen gearbeitet werden muss. Bedingt durch diese Datenlücken kamen der pU in seinem Nutzendossier zu Apixaban und das IQWiG in seiner Dossierbewertung zu unterschiedlichen Darstellungen der Patientenflüsse vom stationär akuten zum stationär rehabilitativen bzw. ambulanten Versorgungssektor. In den sich daran anschließenden Berechnungen zur Prophylaxedauer und den Arzneimittelkosten bzw. Jahrestherapiekosten schlägt sich dieser Missstand in einer gegenläufigen Diskrepanz nieder. In diesem Kontext hätten GKV-Daten die Versorgungssituation umfassend real dargestellt. Daher wäre es zielführend, dass GKV-Daten für diesen Verwendungszweck dem pU für die Nutzendossiererstellung sowie dem IQWiG zur Nutzendossierbewertung bereitgestellt würden.</p> <p><i>2. Prophylaxedauer</i></p> <p>Eine Reihe von Problemen in der Interpretation der Kostenberechnungen von IQWiG und pU liegen in der unterschiedlichen zugrunde gelegten Prophylaxedauer (IQWiG: 10-35 Tage, pU: 28-35 Tage) bei Hüftgelenkersatzoperationen (wie oben dargestellt) begründet. Die kürzere Prophylaxedauer der ZVT aus Sicht des IQWiG spiegelt sich auch in geringeren Kosten aus der GKV-Perspektive für die ZVT wider.</p> <p>Für die Berechnung der Kosten aus der Perspektive der GKV schließt sich das IQWiG der Auffassung des pU an, dass nur Kosten, die im ambulanten Bereich anfallen, als GKV-relevante Kosten dargestellt werden müssen. Entsprechend der unterschiedlich angenommenen Prophylaxedauer sehen jedoch IQWiG und pU den Anteil der im ambulanten Bereich anfallenden Prophylaxetage unterschiedlich.</p> <p>Die der Kostenberechnung zugrunde gelegte Anzahl der Prophylaxetage muss soweit angepasst werden, dass sie die Versorgungsrealität adäquat widerspiegelt. Wie im Punkt</p>	<p>Bei der Kostendarstellung wurde in beiden Indikationen auf die Einbeziehung der Krankenhaus- und Rehabilitationsaufenthalte verzichtet.</p> <p>Siehe Ausführungen bei Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Pfizer Deutschland GmbH zur Prophylaxedauer.</p> <p>Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung für die konkrete Bewertung von Apixaban.</p>
--	---

	<p>„Patientenindividuelle Dauer der Gabe der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ beschrieben, beträgt diese 28-35 Tage für die ZVT nach Hüftgelenkersatzoperationen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GKV-Daten sollten dem pU für die Nutzendossiererstellung sowie dem IQWiG zur Nutzendossierbewertung bereitgestellt werden. • Für die Kostenberechnung der ZVT muss eine Prophylaxedauer von 28-35 Tagen bei Hüftgelenkersatzoperationen zugrunde gelegt werden. 	
	<p>Methoden der Prävalenz- und Inzidenzberechnung</p> <p>Gemäß Verfahrensordnung hat der pU eine Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung für das Jahr 2011 auf Basis der aktuell verfügbaren Datenquellen aus dem Jahr 2010 (im Speziellen: Daten des AQUA-Instituts 2010 und „Barmer GEK Krankenhausreport 2010“) und der Darstellung einer historischen Entwicklung der Inzidenz über die letzten 5 Jahre dargestellt. Durch Fortschreiben der historischen Entwicklung der Anzahl der elektiven Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen (ermittelt für den Zeitraum von 2006 bis 2010) errechnet der pU jeweils für die Jahre 2011 und 2016 die Gesamtzahl der zu erwartenden Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen. Für das Jahr 2011 wurde so eine Gesamtzahl von 280.000 GKV-relevanten, elektiven Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen errechnet. Basierend auf dem oben dargestellten Algorithmus ergibt sich für das Jahr 2016 eine Gesamtzahl von 370.000 Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen..</p> <p>Das IQWiG führte eigene Berechnungen durch, die sich alle auf das Jahr 2010 beziehen, und kommt dabei zu abweichende Zahlen. Es folgt jedoch im Allgemeinen dem vom pU dargestellten Rechenweg. Wie auch der pU legt das IQWiG dabei den momentan aktuellen, öffentlich zugänglichen Datensatz (AQUA Qualitätsreport 2010 UND Barmer GEK Krankenhausreport 2010) seinen Analysen zugrunde. So ermittelt das IQWiG für das Jahr 2010 eine</p>	<p>Im Beschluss für Apixaban wurden die Daten der DRG-Abrechnung aus dem Jahr 2010 zugrunde gelegt.</p>

	<p>Gesamtzahl von GKV-relevanten, elektiven Hüft- und Kniegelenksoperationen von 291.000 (basierend auf dem AQUA Qualitätsreport 2010) bis zu 350.000 (basierend auf dem Barmer GEK Krankenhausreport 2010). Zusätzlich weist das IQWiG darauf hin, dass seiner Meinung nach, die Ergebnisse, die auf den AQUA-daten basieren, als „realitätsnäher“ eingestuft werden sollten.</p> <p>Zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz bis zum Jahr 2016 legt das IQWiG keine eigenen Berechnungen vor. Lediglich eine Kommentierung der gewählten Methodik des pU wird durchgeführt. So weist das IQWiG darauf hin, dass die vom pU errechnete jährliche Steigerungsrate von „3000 Hüftgelenksersatzoperationen und 5000 Kniegelenksersatzoperationen in der gesamten Bevölkerung“ zu hoch angesetzt sein könnte. Als Begründung wird darauf hingewiesen, dass von 2009 auf 2010 keine Veränderung der Operationszahlen in den AQUA-Qualitätsberichten auftrat.</p> <p>Unklar bleibt, warum das IQWiG seine Berechnungen nicht für das aktuelle Jahr der Dossiererstellung durchführte, sondern lediglich die aktuell verfügbaren Daten dargestellt hat.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Vorgaben der Verfahrensordnung zur Prävalenz- und Inzidenzberechnung müssen allgemeingültig sein und deshalb sowohl für den pU als auch das IQWiG gelten. Aus diesem Grund müssen die berechneten Inzidenzdaten durch das IQWiG für das Jahr 2010 auf das Jahr 2011 angepasst werden.</p>	<p>Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung für die konkrete Bewertung von Apixaban.</p>
<p>S. 47 Zeile 11 ff</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Asymptomatische TVT</p> <p>Hintergrund</p> <p>Das IQWiG sieht asymptomatische TVT als nicht patientenrelevant an, da es sich um einen Endpunkt handelt, der im „normalen“ Versorgungsalltag (ohne standardmäßige Phlebographie) nicht erkannt würde und somit einen potenziellen Surrogatparameter</p>	<p>Siehe Ausführungen zu asymptomatischen TVT bei Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und der Pfizer Deutschland GmbH.</p>

darstellt.

Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Im Bereich der Prophylaxe geht es darum, tiefe Venenthrombosen (TVT) zu verhindern, die zu symptomatischen TVT, zu Lungenembolien oder zum postthrombotischen Syndrom führen können. Somit muss das Ziel der Prophylaxe sein, sowohl symptomatische wie auch asymptomatische TVT zu verhindern, wobei jeder symptomatischen TVT eine asymptomatische TVT vorausgeht. Aus einer asymptomatischen TVT muss nicht zwangsläufig ein symptomatisches Ereignis folgen. Wenn man aber viele asymptomatische TVT verhindert, so verhindert man auch symptomatische Ereignisse, wobei man nicht weiß, welche asymptomatische TVT ein symptomatisches Ereignis zur Folge hat. In klinischen Studien zur Bewertung der Wirksamkeit einer VTE-Prophylaxe werden daher gemäß regulatorischer Richtlinie alle TVT, das heißt sowohl die symptomatischen als auch die asymptomatischen Ereignisse, herangezogen (9). Zur Abschätzung der Anzahl asymptomatischer TVTs werden in klinischen Studien üblicherweise Phlebographien eingesetzt, die durch ein verblindetes Adjudizierungscommittee bewertet werden (9). In der klinischen Routine werden Phlebographien dagegen nicht standardmäßig in Patienten mit hohem Risiko eingesetzt, stattdessen werden alle diese Patienten routinemäßig einer geeigneten Prophylaxe zugeführt. Wenn in den klinischen Studien aber eine asymptomatische TVT in einem Patienten festgestellt wird, so ist die Prophylaxe als gescheitert anzusehen. Dieser Patient muss dann gegen die asymptomatische TVT behandelt werden, um mögliche daraus resultierende symptomatische Ereignisse zu verhindern. Mit einer effektiven Behandlung sollte in diesem Patienten demnach kein symptomatisches Ereignis mehr auftreten. Daher müssen asymptomatische TVT als valider Endpunkt im Bereich der Prophylaxe symptomatischer Ereignisse in die Nutzenbewertung einbezogen werden.

Zudem kann die asymptomatische Thrombose zur Entwicklung

eines **postthrombotischen Syndroms und zu Lungenembolien** führen. Asymptomatische TVT stellen einen Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte wie das postthrombotische Syndrom oder Lungenembolie dar. Die Validierung einer asymptomatischen TVT als Surrogat ist aus ethischen Gründen nicht möglich, da die betroffenen Patienten therapiert würden und somit eine klinische Studie mit Erhebung des natürlichen Krankheitsverlaufs (Eintreten einer PE oder postthrombotischen Syndroms) nicht durchführbar ist. Zudem tritt das postthrombotische Syndrom mit einer ausgeprägten zeitlichen Verzögerung auf, so dass eine Erfassung in klinischen Studien nicht möglich ist.

Vorgeschlagene Änderung:

Anerkennung von asyptomatischen TVT als ausreichend validen, jedoch formal unvalidierten Surrogats eines patientenrelevanten Endpunkts.

Referenzen

1. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apixaban - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2012 [29.03.2012]; Version 1.0 vom 12.03.2012:[Available from: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-72/2011-06-15-D-009_Apixaban_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf].
2. AWMF - Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. S3-Leitlinie - Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). 2010 [29.03.2012]; Version vom 18.03.2009 mit Addendum vom 08.05.2010:[Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-001l_S3_VTE-Prophylaxe_2010.pdf].
3. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Clexane® 20 mg/40 mg. 2010 (März).
4. 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 Jun;133(6 Suppl):381S-453S.
5. Planes A, Vochelle N, Mazas F, Mansat C, Zucman G, Landais A, et al. [Double-blind randomized comparative study of enoxaparin and standard heparin in the prevention of thromboembolic disease during insertion of total hip replacement]. Rev Med Interne. 1988 May-Jun;9(3):327-33.
6. Planes A, Vochelle N, Darmon JY, Fagola M, Bellaud M, Huet Y. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. Lancet. 1996 Jul 27;348(9022):224-8.
7. Jørgensen PS, Strandberg C, Wille-Jørgensen P, Tørholm C, Neergaard K, Paaske BP, et al. Early Preoperative Thromboprophylaxis with Klexane® in Hip Fracture Surgery: A Placebo-Controlled Study. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 1998 April 1, 1998;4(2):140-2.
8. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e278S-325S.
9. CHMP - Committee for medicinal products for human use. Guideline on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of high intra- and post-operative venous thromboembolic risk. 2007 [29.03.2012]; CPMP/EWP/707/98 Rev. 1 corr vom 15.11.2007:[Available from: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003301.pdf].

5.5 Stellungnahme Boehringer Ingelheim GmbH & Co.

Datum	04.04.2012
Stellungnahme zu	Apixaban (ELIQUIS®) , IQWiG-Berichte – Nr. 121, Auftrag A11-30, Version 1.0, Stand: 12.03.2012
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15. März 2012 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Apixaban (ELIQUIS®). Das IQWiG kommt darin zum Ergebnis, dass es zusammenfassend für Patienten mit elektiver Kniegelenkersatzoperation keinen Beleg für einen Zusatznutzen und für Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation einen Beleg für einen Zusatznutzen (Ausmaß gering) von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin gibt.</p>	
<p>Zu 2.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen</p> <p>Im Kapitel „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ der IQWiG-Nutzenbewertung von Apixaban stellt das Institut bei Patienten mit elektiver Kniegelenkersatzoperation als negativen Effekt einen „Hinweis auf einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Symptome: Lungenembolien)“ fest. Diese Bewertung eines Teilaspekts resultiert in der zusammenfassenden Gesamtaussage, dass es für Patienten nach elektiver Kniegelenkersatzoperation „keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ gibt, obwohl als positiver Effekt ein „Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (schwerwiegende / schwere Symptome: symptomatische TVT)“ attestiert wurde.</p> <p>Es zeigt sich, dass eine Aufrechnung von Nutzen (vermiedene TVT) einerseits und Schaden (Lungenembolie) andererseits methodisch</p>	<p>Gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV sind bei den Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens neben den Ergebnissen zu Mortalität, Morbidität und Lebensqualität ebenso die Nebenwirkungen mit einzubeziehen.</p>

<p>intransparent bleibt.</p> <p>Letztendlich bleibt die Abwägung von Nutzenaspekten auf der einen Seite und Schadensaspekten auf der anderen Seite zu einem zusammenfassenden Ergebnis eine Wertungsentscheidung, die dem G-BA vorbehalten bleiben sollte.</p>	<p>Folglich ist es gerechtfertigt, dass diese Ergebnisse vom G-BA in der Gesamtbetrachtung aller vorgelegten Daten berücksichtigt werden und in die Gesamtaussage zum Zusatznutzen des Arzneimittels mit einfließen. Der G-BA trifft seine Entscheidung in diesem Verfahren nicht auf Basis der vorgeschlagenen Methodik des IQWiG. Die Methodik zur Operationalisierung des Zusatznutzens wird Gegenstand weiterer Diskussionen sein.</p>
<p>Zu 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) benennt in seinem Dossier Enoxaparin 40 mg als zweckmäßige Vergleichstherapie. Hierzu kommentiert das IQWiG: „Da es sich bei Enoxaparin um ein NMH handelt, das in dem beschriebenen Anwendungsgebiet angewendet werden kann, ist das Vorgehen des pU prinzipiell adäquat. Die Darstellung des pU im Dossier (Modul 3) erweckt allerdings den Eindruck, dass Enoxaparin in einer Dosis von 40 mg täglich als zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA bestimmt wurde. Die Öffnung des G-BA für alle zugelassenen NMH (s. o.) wurde seitens des pU in Modul 3 Abschnitt 3.1 des Dossiers nicht genannt.“</p> <p>Die Einschätzung des IQWiG, dass die Auswahl von Enoxaparin als Vergleichstherapie adäquat ist, teilen wir. Enoxaparin hat sich in Europa als Goldstandard etabliert, ist Marktführer der niedermolekularen Heparine und wird überwiegend als Kontrolltherapie in klinischen Zulassungsstudien im betrachteten Anwendungsgebiet eingesetzt [1].</p>	<p>Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung für die konkrete Bewertung von Apixaban.</p>
<p>Zu 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)</p> <p>Das IQWiG folgt in diesem Punkt nicht der Vorgehensweise des pU, der in seinem Kriterium E1 Patienten ausschließt, die entweder nicht bereit oder</p>	<p>Siehe Ausführungen zu asymptomatischen TVT bei Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und der Pfizer Deutschland GmbH.</p>

in der Lage waren, sich einer beidseitigen Phlebographie zu unterziehen. Begründet wird dieses Vorgehen vom pU damit, dass „eine beidseitige Phlebographie die Diagnostik der Wahl zum Nachweis einer tiefen Beinvenenthrombose ist“. Das IQWiG führt dazu an: „Die Phlebographie scheint zwar in klinischen Zulassungsstudien üblich zu sein, um insbesondere asymptomatische Beinvenenthrombosen zu erheben, dies ist aber aufgrund der radioaktiven Belastung und der Verabreichung von Kontrastmittel gerade bei symptomfreien Patienten ggf. kritisch zu sehen. Auch in der aktuellen AWMF-Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie“ wird angeführt, dass die Anwendung der Phlebographie nur unklaren Fällen vorbehalten bleiben sollte.“

Diese Einschätzung kann aus unserer Sicht nicht geteilt werden, da auch asymptomatische tiefe Venenthrombosen (TVT) durchaus patientenrelevant sein können, weil sie sowohl pulmonale Embolien als auch ein postthrombotisches Syndrom nach sich ziehen können [2]. Ein publizierter systematischer Review von Studien betreffend die Entstehung eines postthrombotischen Syndroms (PTS) nach postoperativen asymptomatischen TVT ergab, dass das relative Risiko zur Entstehung eines PTS 1,58 (95% CI: 1,24-2,02) bei Patienten mit asymptomatischen postoperativen TVT im Vergleich zu Patienten ohne postoperativen TVTs betrug. So hat man unter 12 Patienten mit asymptomatischer TVT einen zusätzlichen Patienten mit PTS zu erwarten im Vergleich zur Betrachtung von Patienten ohne asymptomatische TVTs [3].

Darüber hinaus hat ein systematischer Studienvergleich eine konsistente Relation zwischen asymptomatischen phlebographisch diagnostizierten TVT bei Patienten nach elektivem Hüft- oder Kniegelenksersatz und symptomatischer TVT bei Patienten ohne Phlebographie gezeigt [4]. Dies spiegelt sich auch in der entsprechenden AWMF-S3-Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE)“ wider, in der es heißt: „Ein verlässliches Screening ist aufgrund der bekannten Rate falsch negativer

<p>Ergebnisse bei Einsatz von Ultraschalltechniken wohl doch nur mit Phlebographie oder 125J-markiertem Fibrinogen möglich“ [2].</p> <p>Hinsichtlich des Kritikpunkts des IQWiG zur Strahlenbelastung der Patienten ist anzumerken, dass bei klinischen Studien im Rahmen der Begutachtung durch unabhängige Ethikkommissionen auch die Verordnung über den Schutz vor Schäden durch Röntgenstrahlen sowie die Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen berücksichtigt wird, um unverhältnismäßige Risiken von teilnehmenden Patienten abzuwenden.</p>	
<p>Zu 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse</p> <p>Laut IQWiG sind der primäre Kombinations-Endpunkt und alle weiteren Endpunkte, die asymptomatische TVTs beinhalten, nicht als patientenrelevant anzusehen und deshalb nicht in der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen. Dieser primäre Kombinationsendpunkt unter Einschluß der asymptomatischen TVTs wird aber vom pU in Phase-III-Studien von den Zulassungsbehörden und deren Guidelines explizit gefordert [5]. Daher sind alle Studien in diesem Indikationsbereich mit diesem Hauptendpunkt geplant und gepowert, d.h. die Fallzahl wurde im Hinblick auf diesen Endpunkt bestimmt. Die erfolgte Zulassung der Behörden beruht ebenfalls auf diesem Endpunkt. Die Bewertung des Zusatznutzens ausschließlich basierend auf ausgewählten Komponenten des kombinierten Hauptendpunkts kann aufgrund der geringen Power der Einzelkomponenten innerhalb der Zulassungsstudien keine schlüssigen Ergebnisse im Vergleich zur Standardtherapie erbringen. Erst Studien erheblich größeren Stichprobenumfanges wären in der Lage, einen Zusatznutzen in Einzelkomponenten des kombinierten Hauptendpunkts zu belegen. Auch der Wirksamkeitsnachweis für die zweckmäßige Vergleichstherapie erfolgte durch Erhebung eines Kombinationsendpunktes unter Einbeziehung asymptomatischer TVT (z.B.</p>	<p>Siehe Ausführungen zur Bewertung der Behandlungsphase und Nachbeobachtungsphase sowie zu asymptomatischen TVT bei Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und der Pfizer Deutschland GmbH.</p>

<p>[6;7]). Somit ist der Vergleich nur unter Heranziehung identischer Endpunkte möglich und sinnvoll.</p> <p>Entsprechendes gilt für die Erfassung von Ereignissen während der Nachbehandlungsperiode, deren unterschiedliche Frequenz in Behandlungs- und Vergleichsgruppe auf gänzlich unterschiedlichen Effekten beruhen kann.</p>	
<p>Zu 2.7.2.4.1 Studiendesign und Population – Optimierte Enoxaparin-Therapie</p> <p>An dieser Stelle prüfte das IQWiG den patientenindividuell optimierten Einsatz der Enoxaparin-Therapie. Aus Sicht des Instituts deckt sich bei Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation die in der Studie vorgesehene mit der in der Fachinformation empfohlenen Behandlungsdauer für Enoxaparin, jedoch bestehen bei Patienten mit einer elektiven Hüftgelenksoperation – nach Meinung der Bewerter – zu große Abweichungen zwischen den jeweiligen Behandlungsdauern. Nach Durchsicht der AWMF- und ACCP-Leitlinien kommt das IQWiG zu folgendem Ergebnis: „Prinzipiell ist somit aus Sicht des Instituts – insbesondere bei einer patientenindividuellen Optimierung – davon auszugehen, dass auch für Patienten nach einer Hüftgelenksersatzoperation weniger als 5 Wochen Behandlung möglich und ggf. sinnvoll sind (entsprechende individuelle Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).“ Aus dieser Schlussfolgerung resultiert als Konsequenz für die Nutzenbewertung, dass bei Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation der Einsatz einer potentiell zu langen Enoxaparin-Therapie berücksichtigt werden muss und schlägt für die Indikation Hüfte eine individuelle Behandlungsdauer von 10 bis 35 Tagen für Enoxaparin vor.</p> <p>Hierzu ist anzumerken, dass die Angaben der Fachinformation Clexane® 20 mg/40 mg, zur Behandlungsdauer mit Enoxaparin zunächst nicht nach Art der Operation unterscheiden, sondern Empfehlungen für eine</p>	<p>Siehe Ausführungen zur Prophylaxedauer bei Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und der Pfizer Deutschland GmbH.</p>

<p>Behandlung erhalten, solange ein erhöhtes thromboembolisches Risiko besteht [8]. Es ist lediglich eine durchschnittliche Behandlungsdauer, d.h. keine minimale und keine maximale Dauer, angegeben, die 7-10 Tage nach der Operation beträgt. Auch wird nicht nach dem Thromboserisiko des Eingriffs differenziert. Diese Differenzierung nimmt allerdings die AWMF-S3-Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE)“ vor, indem sie bei Hüftgelenks-endoprothetik empfiehlt (starke Empfehlung): „Die medikamentöse Prophylaxe soll 28-35 Tage durchgeführt werden“ [2].</p>	
---	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literatur

- [1] Januel JM, Chen G, Ruffieux C, Quan H, Douketis JD, Crowther MA, et al. Symptomatic in-hospital deep vein thrombosis and pulmonary embolism following hip and knee arthroplasty among patients receiving recommended prophylaxis: a systematic review. JAMA 2012 Jan 18;307(3):294-303.
- [2] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.(AWMF). Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). AWMF org 2012 April 2 Available from: URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-001I_S3_VTE-Prophylaxe_2010.pdf
- [3] 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 Feb;93(2):236-41.
- [4] Quinlan DJ, Eikelboom JW, Dahl OE, Eriksson BI, Sidhu PS, Hirsh J. Association between asymptomatic deep vein thrombosis detected by venography and symptomatic venous thromboembolism in patients undergoing elective hip or knee surgery. J Thromb Haemost 2007 Jul;5(7):1438-43.
- [5] European Medicines Agency. GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR PROPHYLAXIS OF HIGH INTRA- AND POST-OPERATIVE VENOUS THROMBOEMBOLIC RISK. European Medicines Agency 2007 November 15 Available from: URL: http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/70798en_fin.pdf
- [6] Colwell CW, Jr., Spiro TE, Trowbridge AA, Morris BA, Kwaan HC, Blaha JD, et al. Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement. A clinical trial comparing efficacy and safety. Enoxaparin Clinical Trial Group. J Bone Joint Surg Am 1994 Jan;76(1):3-14.
- [7] Spiro TE, Johnson GJ, Christie MJ, Lyons RM, MacFarlane DE, Blasier RB, et al. Efficacy and safety of enoxaparin to prevent deep venous thrombosis after hip replacement surgery. Enoxaparin Clinical Trial Group. Ann Intern Med 1994 Jul 15;121(2):81-9.

[8] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Clexane 20 mg/40 mg. fachinfo.de 2012 April 2 Available from: URL: <http://www.fachinfo.de/>

5.6 Stellungnahme Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.

Datum	04.04.2012
Stellungnahme zu	Apixaban/ELIQUIS®
Stellungnahme von	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seit dem ersten Vorschlag zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens im Rahmen der Nutzenbewertung von Ticagrelor vom 29.9.2011 wurde keine Anpassung des Operationalisierungsmodells vorgenommen. Es bleiben daher noch folgende Punkte hinsichtlich eines solchen Bewertungsmodells offen:</p> <ul style="list-style-type: none">- Die Verwendung eines Modells ohne eine ausführliche Begründung der zugrunde liegenden Werturteile für den Ausmaß des Zusatznutzens.- Die Verwendung eines Operationalisierungsmodells für verschiedene Indikationen ohne die Beteiligung von Fachexperten des jeweiligen Anwendungsgebietes. (Eine Einbindung von Fachexperten in eine indikationsspezifische Festlegung der Ausmaßformen des Zusatznutzens würde zu mehr Transparenz und Akzeptanz der Zusatznutzenbeurteilung führen.)	<p>Die Methodik zur Operationalisierung des Zusatznutzens wird Gegenstand weiterer Diskussionen sein. Allgemeine Aspekte zum Anhang A der Nutzenbewertung zu Ticagrelor sind daher nicht Teil dieses Stellungnahmeverfahrens. Gegenstand des vorliegenden Verfahrens ist die konkrete Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban. Der G-BA trifft seine Entscheidung in diesem Verfahren nicht auf Basis der vorgeschlagenen Methodik des IQWiG.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung zu:</p> <p><i>3.2.3/ 3.2.5 (S. 66): Die Arzneimittelkosten je Patient nach einer Hüftoperation belaufen sich also für Apixaban auf 196,85 € bzw. für Enoxaparin auf 0 € bis 171,88 €.</i></p> <p><i>5.4 (S.71): Die Arzneimittelkosten je Patient nach einer Hüftoperation belaufen sich also für Apixaban auf 196,85 € bzw. für Enoxaparin auf 0 € bis 171,88 €. Für die Knieoperation entstehen der GKV in der häuslichen Versorgung keine Arzneimittelkosten aus Sicht des Instituts.</i></p> <p>Das IQWiG kann sich den Ausführungen des pU hinsichtlich der mittleren Therapiedauer von 35 Tagen bei elektiveren Hüftgelenkersatzoperationen nicht anschließen. Es favorisiert die Empfehlung der Fachinformation zu Clexane® für eine mittlere Therapiezeit von 7-10 Tage. Jedoch bestätigt das IQWiG in seinen Ausführungen zu den Kosten die Therapiedauer von 35 Tagen für elektive Hüftgelenkersatzoperationen.</p> <p>Stringenter Weise müsste vom IQWiG aber die Kostenkalkulationen für elektive Kniegelenkersatzoperationen und elektive Hüftgelenkersatzoperationen gleichzusetzen werden – ergo würden keine zusätzlichen Kosten im ambulanten Bereich anfallen. Eine sinnvolle Änderung des entsprechenden Passus wäre unter</p>	<p>Siehe Ausführungen zur Prophylaxedauer bei Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und der Pfizer Deutschland GmbH.</p> <p>Bei der Kostendarstellung wurde in beiden Indikationen auf die Einbeziehung der Krankenhaus- und Rehabilitationsaufenthalte verzichtet.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Berücksichtigung des vom IQWiG vertretenen Standpunktes gegenüber der mittleren Therapiedauer von 35 Tagen bei elektiver Hüftgelenkersatzoperation:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><i>Die Arzneimittelkosten je Patient nach einer Hüftoperation belaufen sich also für Apixaban auf 0 € bis zu 196,85 € bzw. für Enoxaparin auf 0 € bis zu 171,88 €.</i></p>	

5.7 Stellungnahme Norvatis Pharma GmbH.

Datum	05.04.2012
Stellungnahme zu	Apixaban/ELIQUIS®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 8, Zeile 21	<p>1.) Bestimmung des Ausmaßes im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>In seiner Nutzenbewertung nach §35a SGB V von Apixaban stellt das IQWiG für Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation einen Hinweis auf einen „geringeren Nutzen“ mit dem Ausmaß „<i>beträchtlich</i>“ fest.</p> <p>Diese Bewertung kann die Novartis Pharma GmbH nicht nachvollziehen, stellt die Bewertung doch eine widersprüchliche, weil doppelte Bewertung des Zusatznutzens nach § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV (und § 5 Abs. 7 Kap. 5 VerfO des G-BA) dar. Nach § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV (und § 5 Abs. 7 Kap. 5 VerfO des G-BA) ist das Ausmaß gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Abs. 7 Pkt 2 als <i>beträchtlich</i> oder alternativ nach Abs. 7 Pkt 6 als <i>geringer</i> zu quantifizieren.</p> <p>Auch weicht das IQWiG mit seiner zweideutigen Bewertung von seinen vorherigen Nutzenbewertungen ab, wie der IQWiG Bericht zur Nutzenbewertung von Telaprevir (IQWiG Bericht Nr. 115, S. 53) verdeutlicht. Hier wurde in eindeutiger Weise auf Endpunktebene ein Ausmaß <i>beträchtlich</i> im Zusammenhang mit <i>größerer Schaden</i> quantifiziert. [1]</p>	Für Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation ist ein Zusatznutzen von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagenen Änderung: Eindeutige Quantifizierung und Beschreibung des Ausmaßes von Zusatznutzen ausschließlich gemäß VerfO und AM-NutzenV.</p>	
S. 49	<p>2.) Durchführung von Metaanalysen</p> <p>Das IQWiG hat die Daten der zwei Patientenkollektive (elektiver Hüft- bzw. Kniegelenkersatz) in einer Metaanalyse zusammengefasst und argumentiert, dass, falls Heterogenität vorliegen sollte, diese Endpunkte getrennt bewertet werden könnten.</p> <p>Diese grundsätzliche Argumentation kann Novartis nicht nachvollziehen. Wie der betroffenen pU in seinem Dossier (Abschnitt 4.2.5.3, S. 48ff.) ausgeführt hat, handelt es sich im vorliegenden Fall um zwei sehr unterschiedliche Patientenkollektive.</p> <p>Wie die Daten zeigen, umfasst das erste Patientenkollektiv erwachsene Patienten mit elektiver Kniegelenksoperation, die im Durchschnitt 12 (±2 Tage) behandelt und 60 (±5 Tage) nachbeobachtet werden müssen. Die Zahl der eingeschlossenen</p>	<p>Siehe Ausführungen zu Metaanalysen bei Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und der Pfizer Deutschland GmbH.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten beträgt in beiden Behandlungsarmen circa jeweils 1.500 Patienten, wobei zu circa 70 % Frauen eingeschlossen wurden.</p> <p>Bei dem zweiten Patientenkollektiv handelt es sich um erwachsene Patienten mit elektiver Hüftgelenksoperation, die deutlich länger, im Durchschnitt 35 (±3 Tage) behandelt und 60 (±5 Tage) nachbeobachtet werden müssen. Es wurden jeweils circa 2.700 Patienten in beiden Armen eingeschlossen und die Geschlechterverteilung ist in etwa ausgewogen.</p> <p>Aus Sicht von Novartis können die aufgeführten unterschiedlichen Faktoren unterschiedliche Behandlungsdauer je Behandlungsgebiet, Anzahl eingeschlossener Patienten und Geschlechterverteilung eine maßgebliche Heterogenität begründen, die die Repräsentativität der auf Basis der Metaanalysen ermittelten gemeinsamen Effektschätzer und damit die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten in Deutschland fraglich erscheinen lassen.</p> <p>Hierauf weisen insbesondere der für die beiden Indikationsgebiete anzunehmende unterschiedlich große Frauenanteil hin sowie die im Dossier beschriebenen und im IQWiG Bericht grundsätzlich anerkannten epidemiologischen Daten für Deutschland. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der vom IQWiG durchgeführten Metaanalyse erscheint so aus Gründen der fraglichen Repräsentativität der analysierten Gesamtpopulation problematisch.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Durch die zwei unterschiedlich großen Studienpopulationen liegt der Frauenanteil für die in der Metaanalyse betrachteten Gesamtpopulation bei ungefähr 57 % und weicht damit insbesondere deutlich ab vom Anteil von circa 70 % in der Patientenpopulation nach Knie OP (50 % Frauenanteil in der Population mit Hüft OP). Auch weist die Verteilung der Patienten nach Art des operativen Eingriffs in der für die Metaanalyse herangezogenen Gesamtpopulation zusammen eine Verteilung von 1:1,8 Patienten nach Knie-OP zu Patienten nach Hüft OP auf, die aber tatsächlich auf Basis der vorliegenden epidemiologischen Daten nur circa 1:1,2 beträgt, womit Patienten mit Hüft OP in der Metaanalyse deutlich überrepräsentiert sind.</p> <p>Die Zusammenführung der Studienpopulationen mit unterschiedlichen Therapieregimen in der vom IQWiG durchgeführten Metaanalyse erscheint auch insofern fraglich, da die deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauern das Auftreten verschieden hoher absoluter Ereignisraten in den beiden Studien mit bestimmt, welche die unterschiedliche Gewichtung der Einzelergebnisse bei der Ermittlung des Gesamteffektschätzers in der Metaanalyse mit bedingen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine Zusammenführung der Patientendaten in einer Meta-Analyse und Bewertung des Zusatznutzens getrennt nach elektiver Knie-</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	oder Hüftgelenksoperation.	

Literaturliste

1. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Telaprevir - Nutzenbewertung gemae^m 35a SGB V. Dossierbewertung A11-25. IQWiG. 12-1-2012. Koeln.

5.8 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie

Datum	05.04.2012
Stellungnahme zu	Apixaban/ELIQUIS®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban durch das IQWiG zeigt für erwachsene Patienten mit elektiver Kniegelenkersatzoperation einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt symptomatische tiefe Beinvenenthrombosen und einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen für den Endpunkt Lungenembolien.</p> <p>Obwohl der Zusatznutzen für den Endpunkt symptomatische tiefe Beinvenenthrombosen eindeutig im Rahmen der Meta-Analyse belegt wurde, stellt das IQWiG dann unter Bezugnahme auf die die statistische Signifikanz der Ergebnisse (symptomatische TVT versus Lungenembolien) auf Einzelstudienebene positive und negative Ergebnisse unterschiedlichen Ausmaßes und unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit gegeneinander mit dem Ergebnis, dass sich aus den vorliegenden Daten insgesamt nicht ableiten ließe, dass der Zusatznutzen den Schaden überwiegt. Damit wird der Zusatznutzen „weggerechnet“.</p> <p>Aufgabe der frühen Nutzenbewertung ist die Bewertung eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers mit dem Ziel, im Falle eines belegten Zusatznutzens eine Grundlage für die Verhandlung bzw. die Festsetzung eines Erstattungsbetrages gem. § 130b SGB V zu schaffen.</p> <p>Die Bewertung durch den G-BA (und das IQWiG) ist damit in ihrem Gegenstand beschränkt. Insbesondere ist die Beantwortung der ethisch und politisch schwierigen Frage, welcher Wert in Euro einem</p>	

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bestimmten medizinischen Unterschied zwischen Therapieoptionen beizumessen ist, weder Aufgabe des G-BA noch des IQWiG. Für die Leistungen der GKV maßgebliche Wertungen erfolgen so nicht bereits auf der Ebene der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, sondern erst auf der Ebene der Erstattungsbetragsfindung gemäß § 130 b SGB V (vgl. Kingreen, Neue Zeitschrift für Sozialrecht 2011, S. 441, 446). Konsequenterweise sind im Verfahren der frühen Nutzenbewertung nur solche Bewertungen vorzunehmen, die explizit dem Gemeinsamen Bundesausschuss in § 35 a SGB V zugeordnet werden.</p> <p>Soweit im Rahmen der frühen Nutzenbewertung unterschiedliche Aspekte des zu bewertenden Arzneimittels thematisiert werden, stehen die Quantifizierungen nebeneinander und werden nicht im Wege eines eigenständigen Bewertungsschritts gegeneinander abgewogen und quasi „verrechnet“. Demgemäß stellt etwa der Beschluss des G-BA über die frühe Nutzenbewertung von Ticagrelor vom 15.12.2011 zahlreiche – indikationsbezogene – Bewertungsergebnisse nebeneinander.</p> <p>Für die frühe Nutzenbewertung von Apixaban gilt dementsprechend, dass Ergebnisse zu einzelnen Nutzenbewertungsaspekten nicht gegeneinander aufgerechnet werden dürfen, sondern als Ergebnisse nebeneinander zu stellen sind. Die nähere Bewertung der einzelnen Nutzenaspekte im Sinne einer Gesamtaufrechnung ist sodann im Rahmen des Verfahrens nach § 130b SGB V vorzunehmen.</p> <p>Vor diesem rechtlichen Hintergrund ist es rechtswidrig, wenn das IQWiG seine Einzelergebnisse zu Nutzen und Schaden von Apixaban in einem rechtlich nicht vorgesehenen eigenständigen Bewertungsschritt</p>	<p>Siehe Ausführungen bei Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG zu „Gesamtaussage zum Zusatznutzen“.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zu einem Gesamtergebnis „verrechnet“. Insbesondere deshalb, weil dies ohne eine erkennbare wissenschaftliche Grundlage geschieht und ein abgestimmtes und validiertes Verfahren nicht etabliert ist.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.9 Stellungnahme Verband der forschenden Arzneimittelhersteller

Datum	05.04.2012
Stellungnahme zu	Apixaban/ELIQUIS®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios, Inna Dabisch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allgemein</p> <p>Am 15. März 2012 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Apixaban (Eliquis®) zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen, veröffentlicht. Die Bewertung erfolgte gegenüber Enoxaparin (patientenindividuell optimiert) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Das IQWiG kam in seiner Bewertung zum Ergebnis, dass es zusammenfassend für Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban gegenüber Enoxaparin gibt. Für Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation sieht das IQWiG einen Beleg für einen Zusatznutzen mit geringem Ausmaß von Apixaban gegenüber Enoxaparin.</p> <p>Die Bewertung des IQWiG beruht auf zwei doppelblinden RCTs (ADVANCE-2 und ADVANCE-3). Die Studien betrachteten zwei Perioden (Behandlungs- und Nachbehandlungsperiode). Das IQWiG fasste beide Studien metaanalytisch zusammen, sofern keine Heterogenität vorlag. Sonst erfolgte die Bewertung auf Ebene der Einzelstudie, getrennt für Patienten mit elektiver Kniegelenks- oder Hüftgelenksersatzoperation. Die Endpunkte wurden zur Gesamtaussage gegenübergestellt. So ergab sich für erwachsene Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation ein Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban im Endpunkt</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>symptomatische tiefe Beinvenenthrombosen und ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Apixaban im Endpunkt Lungenembolien. Für erwachsene Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation ergab sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban hinsichtlich symptomatischer tiefer Beinvenenthrombosen.</p> <p>Das Vorgehen des IQWiG für erwachsene Patienten mit elektiver Kniegelenkersatzoperation positive und negative Ergebnisse unterschiedlichen Ausmaßes und unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit auf Einzelstudienebene gegenüberzustellen und dabei Bezug auf die statistische Signifikanz des Ergebnisse zu nehmen (symptomatische TVT versus Lungenembolien) nivelliert den Zusatznutzen, obwohl dieser eindeutig im Rahmen der Meta-Analyse belegt wurde. Es zeigt sich, wie durch die entsprechende Vorgehensweise des IQWiG belegter Zusatznutzen relativiert und in Abrede gestellt wird.</p> <p>Im Weiteren wird auf einzelne Aspekte der IQWiG-Bewertung explizit eingegangen.</p>	
<p>Methodische Aspekte</p> <p>1. Hintergrund</p> <p>Die Antworten der dem medizinisch-fachlichen Berater (Reinhart Grundmann aus Burghausen) durch das IQWiG im Rahmen seines angewandten Fragekatalogs gestellten Fragen sind erneut nicht explizit berichtet worden. Da die Bewertung des IQWiG einer Anhörung unterworfen wird, ist die Darlegung der Antworten der medizinisch-fachlichen Berater von Relevanz, insofern diese auf den Bericht des IQWiG in wichtigen Fragestellungen wie beispielsweise alternative Behandlungen für ein gegebenes</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar. Bezüglich der Beteiligung von Experten sind die Fragen auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankheitsbild Einfluss nehmen kann. Gleiches gilt auch für die befragten Patienten bzw. Patientenorganisationen. Mit der Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte ist das Transparenzgebot, auf das sich das Institut selbst in der Öffentlichkeit bezieht, nicht erfüllt. Eine ausreichende Transparenz erfordert die Veröffentlichungen der Antworten der durch das IQWiG befragten Experten und Patienten.</p> <p>Weiter lautet es unter 1.1 Verlauf des Projektes, dass keine Rückmeldungen von Patienten bzw. deren Organisationen eingegangen sind. Hier ist das Vorgehen zu hinterfragen, da evtl. ein proaktives Vorgehen in diesen Fällen durch gezielte Ansprache betroffener Patienten in Erwägung zu ziehen wäre.</p>	
<p>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen</p> <p>Im Rahmen der Ergebnisdarstellung und des Kapitels „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ der IQWiG-Nutzenbewertung von Apixaban stellt das Institut bei Patienten mit elektiver Kniegelenkersatzoperation als negativen Effekt einen „Hinweis auf einen geringeren Nutzen mit beträchtlichem Ausmaß (schwerwiegende/schwere Symptome: Lungenembolien)“ fest. Die Bewertung dieses Teilaspekts resultiert in der zusammenfassenden Gesamtaussage dazu, dass es für Patienten nach elektiver Kniegelenkersatzoperation „keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ gibt, obwohl als positiver Effekt ein „Beleg für einen Zusatznutzen mit geringem Ausmaß (schwerwiegende/schwere Symptome: symptomatische TVT)“ attestiert wurde.</p>	<p>Siehe Ausführungen bei Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In diesem Zusammenhang zeigt sich, dass eine Aufrechnung von Nutzen (vermiedene TVT) einerseits und Schaden (Lungenembolie) andererseits methodisch intransparent bleibt. Besonders irreführend ist die Bezeichnung des „Ausmaßes“ des Nutzens bzw. Schadens als gering bzw. beträchtlich auf der Basis relativer Effektmaße (OR oder RR). Gerade bei der gemeinsamen Bewertung sind diese relativen Maße nicht hilfreich, denn ein absolutes Maß (e. g. Risikodifferenz bzw. NNT) könnte ein ganz entgegengesetztes Bild zeichnen. Selbst wenn methodisch eine korrekte Aufrechnung von Nutzen und Schaden möglich wäre, so bliebe die Interpretation des Ergebnisses eine Wertung, die nicht alleine durch das IQWiG, sondern durch den G-BA zu erfolgen hätte.</p>	<p>Co. KG zu „Gesamtaussage zum Zusatznutzen“.</p>
<p>2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen</p> <p>Das IQWiG folgt in diesem Punkt nicht der Vorgehensweise des Herstellers, der Patienten ausschließt, die entweder nicht bereit oder in der Lage waren, sich einer beidseitigen Phlebografie zu unterziehen. Begründet wird dieses Vorgehen damit, dass die beidseitige Phlebografie die Diagnostik der Wahl zum Nachweis einer tiefen Beinvenenthrombose ist. Das IQWiG führt allerdings dazu an: „Die Phlebografie scheint zwar in klinischen Zulassungsstudien üblich zu sein, um insbesondere asymptomatische Beinvenenthrombosen zu erheben, dies ist aber aufgrund der radioaktiven Belastung und der Verabreichung von Kontrastmittel gerade bei symptomfreien Patienten ggf. kritisch zu sehen. Auch in der aktuellen AWMF-Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie“ wird angeführt, dass die Anwendung der</p>	<p>Siehe Ausführungen bei Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Phlebografie nur unklaren Fällen vorbehalten bleiben sollte.“</p> <p>Diese Einschätzung kann aus Sicht des vfa nicht geteilt werden, da auch asymptomatische tiefe Venenthrombosen durchaus patientenrelevant sein können, weil sie sowohl pulmonale Embolien als auch ein postthrombotisches Syndrom nach sich ziehen können. Nach Wille-Jørgensen et al. (2005) zeigt sich im Rahmen ihres systematischen Reviews von Studien zur Entstehung eines postthrombotischen Syndroms (PTS) nach postoperativen asymptomatischen TVT, dass das relative Risiko zur Entstehung eines PTS 1,58 (95% CI: 1,24-2,02) bei Patienten mit asymptomatischen postoperativen tiefen Venenthrombosen im Vergleich zu Patienten ohne postoperativen tiefen Venenthrombosen betrug.</p> <p>Darüber hinaus hat ein systematischer Studienvergleich von Quinlan et al. (2007) eine konsistente Relation zwischen asymptomatischen phlebographisch diagnostizierten tiefen Venenthrombosen bei Patienten nach elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz und symptomatischer tiefer Venenthrombose bei Patienten ohne Phlebographie gezeigt. Dies spiegelt sich auch in der entsprechenden AWMF-S3-Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE)“ wider, in der es heißt: „Ein verlässliches Screening ist aufgrund der bekannten Rate falsch negativer Ergebnisse bei Einsatz von Ultraschalltechniken wohl doch nur mit Phlebographie oder 125J-markiertem Fibrinogen möglich“.</p> <p>Bei klinischen Studien wird im Rahmen der Begutachtung durch unabhängige Ethikkommissionen auch die Verordnung über den Schutz vor Schäden durch Röntgenstrahlen sowie die Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende</p>	<p>Pfizer Deutschland GmbH zu asymptomatischen TVT.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Strahlen berücksichtigt, um unverhältnismäßige Risiken von teilnehmenden Patienten abzuwenden.	
<p>2.7.2.4.1 Studiendesign und Population – Optimierte Enoxaparin-Therapie</p> <p>An dieser Stelle prüfte das IQWiG den patientenindividuell optimierten Einsatz der Enoxaparin-Therapie. Aus Sicht des Instituts deckt sich bei Patienten mit elektiver Kniegelenkersatzoperation die in der Studie vorgesehene mit der in der Fachinformation empfohlenen Behandlungsdauer für Exoxaparin, jedoch bestehen bei Patienten mit einer elektiven Hüftgelenkoperation nach Meinung der Bewerter zu große Abweichungen zwischen den jeweiligen Behandlungsdauern. Nach Durchsicht der AWMF- und ACCP-Leitlinien kommt das IQWiG zu folgendem Ergebnis: „Prinzipiell ist somit aus Sicht des Instituts – insbesondere bei einer patientenindividuellen Optimierung – davon auszugehen, dass auch für Patienten nach einer Hüftgelenkersatzoperation weniger als 5 Wochen Behandlung möglich und ggf. sinnvoll sind (entsprechende individuelle Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).“ Aus dieser Schlussfolgerung resultiert als Konsequenz für die Nutzenbewertung, dass bei Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation der Einsatz einer potentiell zu langen Enoxaparin-Therapie berücksichtigt werden muss und schlägt für die Indikation Hüfte eine individuelle Behandlungsdauer von 10 bis 35 Tagen für Enoxaparin vor.</p> <p>Hierzu ist anzumerken, dass die Angaben der Fachinformation Clexane® 20 mg/40 mg, zur Behandlungsdauer mit Enoxaparin zunächst nicht nach Art der Operation unterscheiden, sondern Empfehlungen für eine Behandlung erhalten, solange ein</p>	Siehe Ausführungen bei Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Pfizer Deutschland GmbH zur Prophylaxedauer.

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erhöhtes thromboembolisches Risiko besteht (Fachinformation Clexane® 20 mg/40 mg, Stand März 2010). Es ist lediglich eine durchschnittliche Behandlungsdauer, d.h. keine minimale und keine maximale Dauer, angegeben, die 7-10 Tage nach der Operation beträgt. Auch wird nicht nach dem Thromboserisiko des Eingriffs differenziert. Diese Differenzierung nimmt allerdings die AWMF-S3-Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE)“ vor, indem sie bei Hüftgelenksendoprothetik empfiehlt (starke Empfehlung): „Die medikamentöse Prophylaxe soll 28-35 Tage durchgeführt werden“.</p>	
<p>2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und- analyse</p> <p>Laut IQWiG sind der primäre Kombinations-Endpunkt und alle weiteren Endpunkte, die asymptomatische tiefe Beinvenenthrombosen beinhalten, nicht als patientenrelevant anzusehen und deshalb nicht in der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen. Dieser primäre Kombinationsendpunkt unter Einschluss der asymptomatischen tiefen Beinvenenthrombosen wird aber vom Hersteller in Phase-III-Studien von den Zulassungsbehörden und Guidelines explizit gefordert, um bereits eine kleine Unterlegenheit zur Standardtherapie aufzeigen zu können. Daher sind alle Studien in diesem Bereich mit diesem Hauptendpunkt geplant und gepowert, d.h. die Fallzahl wurde im Hinblick auf diesen Endpunkt bestimmt, und die erfolgte Zulassung der Behörden beruht auf diesem Endpunkt. Die Bewertung des Zusatznutzens ausschließlich basierend auf ausgewählten Einzelkomponenten des kombinierten Hauptendpunkts kann aufgrund der geringen Power dieser Einzelkomponenten innerhalb der Zulassungsstudien keine schlüssigen Ergebnisse im Vergleich zur Standardtherapie</p>	<p>Siehe Ausführungen bei Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Pfizer Deutschland GmbH zu Bewertungen der Behandlungs- und Nachbeobachtungsperiode sowie zu asymptomatischen TVT.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erbringen. Erst Studien erheblich größeren Stichprobenumfanges wären in der Lage, einen Zusatznutzen in Einzelkomponenten des kombinierten primären Endpunkts zu belegen.</p> <p>Entsprechendes gilt für die Erfassung von Ereignissen während der Nachbehandlungsperiode, deren unterschiedliche Frequenz in Behandlungs- und Vergleichsgruppe auf gänzlich unterschiedlichen Effekten beruhen kann.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des G-BA

hier: Wirkstoff Apixaban

Sitzung im Hause
des Gemeinsamen Bundesausschusses
in Berlin
am 24. April 2012
von 10.02 Uhr bis 11.25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Neugebauer

Herr Dr. Krekler

Herr Pfeil

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Deutschland GmbH:**

Frau Orben

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Claus

Frau Moser

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Herr Dr. Kunze

Frau Dr. Gladis-Villanueva

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Prof. Dr. Paar

Frau Dr. Schmalowsky

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Pfannkuche

Herr Dr. Raming

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Dr. Wille

Herr Dr. Walter

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Dabisch

Herr Dr. Dintsios

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Frau Lietz

Herr Dr. Wilken

Beginn der Anhörung: 10.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie zu unserer Anhörung. Es geht um den Wirkstoff Apixaban.

Sie sind zahlreich erschienen. Ich möchte zunächst prüfen, ob alle, die auf meiner Liste stehen, auch da sind: Herr Neugebauer, Herr Dr. Krekler und Herr Pfeil von der Firma Bristol-Myers Squibb. Frau Orben von der Firma Pfizer. Herr Klaus■ und Frau Moser von der Firma Novartis. Herr Dr. Kunze von der Firma Bayer – Ihre Kollegin, Frau Dr. Gladis-Villanueva, ist nicht da?

(Herr Dr. Kunze (Bayer Vital): Sie kommt nicht!)

– Sie kommt nicht, okay. – Herr Professor Paar und Frau Dr. Schmalowsky von Sanofi. Herr Dr. Pfannkuche und Herr Dr. Raming von Boehringer. Herr Dr. Wille und Herr Dr. Walter, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Frau Dabisch und Herr Dr. Dintsios, Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Frau Lietz und Herr Dr. Wilken, BPI. – Damit sind wir komplett.

Sie haben ja schon weitgehend an solchen Anhörungen teilgenommen. Wir legen immer einen Ablaufplan vor, damit nicht alles auf einmal vorgetragen, sondern jeweils in Blöcken dargelegt wird. Hier haben wir vor allen Dingen zwei Indikationsgebiete, nämlich Hüfte und Knie, die auch unterschiedlich bewertet sind. Ich stelle Ihnen anheim, wie Sie einsteigen wollen. Laut Ablaufplan kämen jetzt Punkt 1

Allgemeine Aspekte

und Punkt 2:

Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist allerdings fast unstrittig.

Vielleicht leiten Sie erst einmal ein bezüglich der Vergleichstherapie und der Indikationsgebiete. Dann gehen wir systematisch weiter. – Herr Neugebauer, Sie fangen an?

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):

Ihnen allen einen wunderschönen guten Morgen! Herr Dr. Hess! Meine sehr geehrten Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir heute die Möglichkeit haben, mit Ihnen noch einmal kurz in einen Dialog zu treten. Ich unterstreiche: Dieser Dialog ist uns wichtig. Wir haben heute sicherlich ein paar Fragen. Aber wir werden auch gerne die Fragen, die Sie stellen, beantworten; deswegen sind wir hier. Bevor ich tiefer einsteige, will ich noch sagen: Ich bin heute nicht hier, um das schriftliche Statement zu rezitieren. Vielmehr werde ich das Eingangsstatement relativ kurz halten. Danach wollen wir gleich in den Dialog eintreten.

Zunächst darf ich ganz kurz vorstellen: Frau Orben von der Firma Pfizer ist heute mit dabei. Wie Sie vielleicht dem Statement entnehmen konnten, entwickeln wir von BMS mit der Firma Pfizer gemeinsam dieses Präparat. Deswegen sind bei der heutigen Anhörung auch Vertreter beider Firmen anwesend. Neben mir sitzt Herr Dr. Krekler. Er leitet bei Bristol-Myers Squibb den medizinischen Bereich für die kardiovaskulären und die Stoffwechselerkrankungen. Des Weiteren ist Herr Pfeil anwesend, der in meinem Team für Market Access den Bereich Marktzugang und Erstattung für das Produkt betreut. Mein Name ist Dierk Neugebauer. Ich bin Mitglied der Geschäftsleitung bei Bristol-Myers und leite den Geschäftsbereich Market Access.

Wie ich eingangs schon gesagt habe, freue ich mich, dass wir uns heute kurz dazu äußern können. Ich möchte an dieser Stelle auf eine lange Einleitung verzichten. Nur so viel: Wir haben uns die Bewertung, die wir bekommen haben, noch einmal ganz genau angeschaut. Ich denke, sie ist klar und transparent. In vielen Punkten konnten wir ihr folgen; an der Stelle ein Dankeschön für die deutliche Darstellung. Zu zwei Punkten haben wir allerdings unterschiedliche Auffassungen. Deswegen nehmen wir die Möglichkeit der Anhörung heute wahr, um mit Ihnen in einen Dialog zu treten.

Ein wesentlicher Punkt, bei dem wir unterschiedlicher Meinung sind und auf den wir uns heute fokussieren würden, ist folgender: Es gibt zwei unterschiedliche Positionen hinsichtlich der Relevanz bei den Endpunkten; das wurde auch noch einmal bei der schriftlichen Stellungnahme deutlich herausgehoben.

Das IQWiG ist in seinem Gutachten – aus unserer Sicht korrekt – davon ausgegangen, dass die symptomatischen Thrombosen patientenrelevant sind. Wir sehen in diesem Zusammenhang auch die asymptomatischen Thrombosen als patientenrelevant an, da sie nach Feststellung letztendlich auch therapiebedürftig sind. – Das ist der erste Punkt, über den wir heute gerne mit Ihnen reden würden.

Ein weiterer Punkt betrifft die Thematik der Lungenembolie, insbesondere bei Patienten nach Kniegelenkersatzoperationen. Es ist anzumerken, dass in der relevanten Knie-Studie zu Enoxaparin keine Lungenembolien aufgetreten sind. Dies ist angesichts vergleichbarer Studien mit Enoxaparin äußerst ungewöhnlich. Daher wurde es auch von der Zulassungsbehörde als „zufällig“ bewertet. Auch darüber würden wir gerne mit Ihnen sprechen und unsere Argumente im Einzelnen vortragen.

Schließlich kommt es nach Auffassung von Bristol-Myers Squibb und Pfizer auch zu einer Verzerrung der Ergebnisse, was das Thema Nachbeobachtungszeit angeht. Ich betone: der Nachbeobachtungszeit. Das möchte ich anhand der Ergebnisse der Apixaban-Studie darlegen, die in die Bewertung mit eingeflossen ist.

Das sind von unserer Seite die wichtigsten Punkte, über die wir gerne reden würden. Wie gesagt, ich würde gerne gleich in medias res gehen und in den Dialog eintreten; denn es ist uns wichtig, diese Punkte heute noch einmal zu diskutieren, sie deutlich zu machen und zu unterstreichen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Neugebauer. – Der erste Punkt sind also die symptomatischen und asymptomatischen Thrombosen. Wollen Sie dazu fachlich noch einmal Stellung nehmen?

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):

Herr Dr. Krekler wird aus medizinischer Sicht noch etwas dazu sagen.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb):

Sie kennen ja alle die ADVANCE-Studien, durchgeführt als kontrollierte, randomisierte Studien, doppelblind, mit Double-Dummy-Technik. Die Endpunktbestimmung war eine systematische Venographie, die bei allen Patienten angestrebt worden ist. Hier sind Thrombosen entdeckt worden, und zwar sowohl asymptomatische als auch im Vorfeld und zu dem Zeitpunkt symptomatische Thrombosen. Diese sind natürlich behandlungspflichtig. Insbesondere die proximalen tiefen Beinvenenthrombosen werden als klinisch relevant angesehen, auch von der Zulassungsbehörde CGMP. In den Notes for Guidance kommt sie eindeutig zu dem Schluss, dass die proximalen relevant sind. Deswegen sind wir der Auffassung, dass diese Thrombosen patientenrelevant sind und auch so akzeptiert werden sollten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Gibt es dazu Fragen? – Bitte schön.

Herr Dr. Wille (AkdÄ):

Ich möchte dem widersprechen, insbesondere der Aussage, dass asymptomatische tiefe Venenthrombosen in jedem Fall behandlungsbedürftig sind. Zum einen sieht man in den beiden ADVANCE-Studien, dass, je nach Studie, 5 bis 10 Prozent der im Screening festgestellten asymptomatischen tiefen Venenthrombosen überhaupt symptomatisch waren. Zum Zweiten gibt es in fast allen aktuellen Leitlinien, nicht zuletzt von der ACCP – gerade erst im Februar 2012 aktualisiert, 9. Version –, ganz klare Statements, dass man nach einer Prophylaxephase postoperativ kein Screening durchführen sollte. Mit diesem Screening würde man nur diese asymptomatischen proximalen oder auch distalen tiefen Venenthrombosen entdecken können. Auch da gibt es einen ganz klaren Hinweis darauf, dass sie nicht behandlungsbedürftig sind.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke schön. – Noch einmal Herr Krekler.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb):

Tatsache ist aber, dass sie in der Studie behandelt worden sind. Wenn Sie bei einem Patienten eine proximale tiefe Beinvenenthrombose sehen, würden Sie diese Thrombose ja nicht unbehandelt lassen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Noch einmal Herr Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ):

Ganz kurz: Ich sehe genau das als ein Problem für die Übertragbarkeit dieser Daten an, insbesondere was die Nachbeobachtungszeit von 60 Tagen nach der eigentlichen Therapiezeit angeht. Vielleicht kommen wir aber noch an anderer Stelle darauf zu sprechen. Also: Ich sehe es eher als Problem an, dass sie behandelt worden sind. Punkt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Paar.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):

Es ist wichtig, in dem Zusammenhang zwischen einer Studie – hier geht es ja um die Entwicklung eines neuen Antikoagulans – und der ärztlichen Vorgehensweise in der Klinik zu unterscheiden. Das sollte hier nicht unter den Tisch fallen. Man kann nicht generell sagen, dass man in einer Studie nach asymptomatischen Thrombosen gar nicht schauen sollte. Ich glaube, dann hätte man das Antikoagulant nicht gut untersucht. Es ist natürlich nicht erforderlich, dass man dann hinterher in der Klinik danach sucht. Deswegen werden sie auch nicht behandelt. Ich glaube, man sollte Entwicklungsprogramm und klinische Behandlung nicht vermischen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Aber Sie machen ja geltend, dass das klinisch relevant ist.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):

Das Problem ist: Wenn Sie ein neues Antikoagulanz haben – und das ist bei allen neuen Antikoagulanzen so gewesen –, muss man sich natürlich fragen, wie wirksam es ist. Da sind asymptomatische Thrombosen proximal sicherlich relevant – darauf hat Herr Krekler hingewiesen –, weil sie Lungenembolien verursachen können. Insofern finde ich es richtig und sorgfältig, das mitzuuntersuchen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Das ist ja genau die Frage, nämlich: Stellen die asymptomatischen tiefen Beinvenenthrombosen ein valides Surrogat – Sie haben es ja gerade in Zusammenhang mit Lungenembolien gebracht – für symptomatische Thromboembolien dar, seien es Lungenembolien oder tiefe Beinvenenthrombosen? Wenn man sich das in der Studie anschaut, stellt man fest, dass es genau umgekehrt ist. Das heißt, es gibt einen deutlichen Unterschied zu Ungunsten von Enoxaparin bezüglich der asymptomatischen tiefen Beinvenenthrombosen, aber es treten deutlich weniger Lungenembolien auf, gerade in der Knie-Studie. Auch die beigebrachte Literatur stützt das überhaupt nicht.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):

Mein Punkt, Herr Kaiser, war wirklich nicht, ob das ein gutes Surrogat ist. Das habe ich nicht gesagt. Vielmehr habe ich gesagt, dass eine proximale asymptomatische Beinvenenthrombose ganz offensichtlich ein Zeichen dafür ist, dass ein Antikoagulans nicht gewirkt hat; denn sonst wäre so etwas nicht aufgetreten. In diesem Zusammenhang habe ich meinen Kommentar gemacht. Wenn man ein neues Antikoagulans untersucht, spricht alles dafür, auch danach zu schauen. Darüber, ob das ein Surrogat ist, können wir wahrscheinlich stundenlang diskutieren. Auch über die Frage, ob die Ergebnisse der einen Studie ein Zufall sind oder nicht, können wir lange reden. Ich habe nur gesagt, dass eine proximale asymptomatische Thrombose für das verabreichte Antikoagulans kein gutes Zeichen ist. Wenn das wirken würde, wäre sie nämlich nicht aufgetreten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Okay. – Herr Krekler.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb):

Es war genau andersherum: Die Zahl der schweren tiefen Beinvenenthrombosen ist eigentlich in allen Studien signifikant reduziert worden – so sind mir die Ergebnisse bekannt –, nämlich um etwa 50 Prozent. Bei den Lungenembolien ist es quasi umgekehrt. Bei der Knie-Studie unter Anwendung von Enoxaparin sind in einer Serie von 1.500 Patienten überhaupt keine aufgetreten, wohingegen 4 in der Apixaban-Gruppe aufgetreten sind. Das haben Sie ja selbst auch so geschrieben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Jetzt Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Ich habe noch ein anderes Problem: Wie viele Venographien sind denn durchgeführt worden und auswertbar gewesen? Das ist in klinischen Prüfungen ja immer ein Problem. Ich habe versucht, mich anhand der Publikationen da hineinzufrieseln, wobei das gar nicht so einfach ist. Danach waren ungefähr 30 bis 35 Prozent für Knie-TEP gar nicht auswertbar, was den Wert von asymptomatischen Erhebungen leider doch infrage stellt. Oder habe ich falsch gerechnet?

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb):

Das ist in der Tat so. Es war angestrebt, bei allen Patienten eine Venographie durchzuführen. Das ist nicht gelungen. Teilweise waren sie nicht auswertbar, teilweise haben die Patienten sie abgelehnt. Die Zahl, die Sie referiert haben, ist korrekt. Der Wert liegt bei etwa 30 Prozent. Das ist aber in die Power eingerechnet worden. Das ist auch so von der europäischen Behörde akzeptiert worden. Aber Sie haben recht: Wir haben einen gewissen Verlust, weil wir eben nicht bei jedem Patienten eine Venographie durchführen können. Wir müssen uns da natürlich auch dem klinischen Alltag anpassen.

Frau Dr. Grell:

Nur eine sprachliche Nachfrage: 30 oder 13?

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb):

Es waren um die 30 Prozent.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Herr Krekler, nur um es richtigzustellen: Sie haben gerade gesagt, dass in beiden Studien die Fälle von symptomatischen Beinvenenthrombosen signifikant verändert wären. Das ist nicht der Fall. Die Zahl ist nicht signifikant verändert. Es gibt zwar einen numerischen Unterschied; aber dieser ist in den Einzelstudien nicht statistisch signifikant.

Herr Paar, Sie hatten in Ihrer Äußerung die Behandlungsbedürftigkeit von asymptomatischen tiefen Beinvenenthrombosen damit in Zusammenhang gebracht – das kann man Surrogat nennen oder nicht –, dass daraus Lungenembolien entstehen können. Das haben Sie eben gesagt. Dazu sage ich nur: Man sieht in den Studien eben nicht, dass bei der Patientengruppe, in der mehr asymptomatische tiefe Beinvenenthrombosen entstehen, tatsächlich auch mehr Lungenembolien auftreten. Vielmehr ist – zumindest in der Knie-Studie – das Gegenteil der Fall, und zwar auch in der Behandlungsphase, wenn auch nur numerisch. Aber es geht sicherlich nicht in eine Richtung, dass man sagen könnte, die asymptomatischen tiefen Beinvenenthrombosen würden ein Risiko für das Entstehen von Lungenembolien anzeigen. Wenn man in der Behandlungsphase bleibt, ist das auch nicht verfälscht. Ich denke sowieso nicht, dass das verfälscht ist; aber dazu kommen wir vielleicht noch. Es ist auch nicht durch eine mögliche andere Behandlung in der Nachbeobachtungsperiode verfälscht.

Ich will es noch einmal sagen: Weder die Literatur, die Sie in dem Dossier vorgelegt haben, noch die Literatur, die Sie jetzt vorgelegt haben, stützt das Argument eines validen Surrogats. Eine Studie durchzuführen, die sich etwas vornimmt, was ich aus regulatorischen Anforderungen – das ist in den Guidelines ja so beschrieben – zwar verstehen kann, was aber mit der Realität nichts zu tun hat, und daraus dann einen Zusatznutzen für die Realität abzuleiten, ist natürlich ein bisschen krude.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Krekler.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb):

Vielleicht habe ich es missverständlich ausgedrückt. Ich habe über die schweren und nicht über die symptomatischen Thrombosen gesprochen. Die schweren Thrombosen sind die proximalen tiefen Beinvenenthrombosen. Deren Zahl ist signifikant erniedrigt. Die symptomatischen haben Sie metaanalysiert und sind dann quasi zu dem Schluss gekommen, dass auch in der Metaanalyse die symptomatischen tiefen Beinvenenthrombosen signifikant reduziert sind.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kaiser erneut.

Herr Dr. Kaiser:

Nur dass es für alle klar ist: Sie sagen, dass ein kombinierter Endpunkt aus symptomatischen und asymptomatischen Thrombosen in der Gruppe häufiger auftritt, wo asymptomatische Thrombosen häufiger sind. Das ist natürlich nicht überraschend.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. Ist der Austausch damit hinreichend? Ist das den Medizinern klar geworden? Für Juristen ist das ja alles schwierig nachzuvollziehen. Aber ich nehme an, den Medizinern ist jetzt im Wesentlichen klar, wo hier offenkundig ein Dissens besteht.

Gibt es dazu weitere Fragen oder Anmerkungen unsererseits? – Das ist nicht der Fall.

Herr Neugebauer hatte ja zu Beginn drei Punkte genannt, zu denen es unterschiedliche Auffassungen gibt. Der erste Punkt betraf die symptomatischen und asymptomatischen Thrombosen, der zweite Punkt die Lungenembolien und der dritte Punkt die Verzerrung der Ergebnisse und Nachbeobachtungszeit.

Dann wollen als Nächstes über den zweiten Punkt sprechen, den Sie hier noch einmal erörtern wollten, nämlich über Lungenembolien. Dieser Komplex wurde ja auch schon angesprochen. Hat sich das mit der Diskussion jetzt schon erledigt, oder wollen Sie dazu noch ergänzende Ausführungen machen? – Herr Krekler.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb):

Ein kurzes Statement dazu. In der Knie-Studie waren die Lungenembolien ungleich verteilt, und zwar gegengerichtet im Vergleich zu den tiefen Beinvenenthrombosen. In Absolutzahlen ausgedrückt: In der Therapiephase gab es 4 Lungenembolien in der Apixaban-Gruppe und 0 in der Enoxaparin-Gruppe. Das war natürlich entsprechend zu bewerten. Dazu sind sowohl in der Zulassung als auch in dem ganzen Verfahren hier die Ergebnisse aus Studienprogrammen zu den Präparaten, die kürzlich die Zulassung beantragt haben – sprich: Rivaroxaban und Dabigatran –, verglichen worden. In den vergleichbaren Studien sind in der Enoxaparin-Gruppe immer einige Lungenembolien aufgetreten. Hier ist in einer Serie von 1.500 Patienten überhaupt keine Lungenembolie aufgetreten. Eine Lungenembolie ist ein sehr seltenes Ereignis. Das wurde auch von der Zulassungsbehörde als „wahrscheinlich zufallsbedingt“ bewertet.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Gibt es dazu Fragen? – Herr Kaiser, bitte schön.

Herr Dr. Kaiser:

Zwei Anmerkungen dazu. Erste Anmerkung: Sie haben es jetzt etwas anders dargestellt, als es eben Herr Neugebauer dargestellt hat. Er hatte gesagt, die Zulassungsbehörde hätte das als zufallsbedingt dargestellt. Dem ist nicht so. Vielmehr hat sie gesagt: Es ist möglicherweise eine Erklärung, dass es zufallsbedingt ist. Sie sieht trotzdem vor, dass das in die Fachinformation aufgenommen werden soll. Es ist also letztendlich noch nicht abschließend geklärt; es tendiert aber eher in die Richtung, es könnte zufallsbedingt sein.

Zweite Anmerkung zu der Frage, wie häufig Lungenembolien in dieser Studie auftreten. Sie haben ja noch andere Studien dargestellt, auch um den Vergleich zu machen, ob das jetzt die Erklärung dafür sein kann, dass unter Enoxaparin so wenige Lungenembolien aufgetreten sind. Wenn ich diese Argumentation konsequent zu Ende denke, dann frage ich mich natürlich, ob die Studien, die Sie für Apixaban durchgeführt haben, für die Bewertung überhaupt relevant sind. Wenn Sie sich nämlich die Häufigkeit von symptomatischen tiefen Beinvenenthrombosen in den Studien, die Sie durchgeführt haben, im Vergleich zu den Studien anschauen, die Sie jetzt angeführt haben und die Sie zu der Aussage veranlassen, dass Lungenembolien eigentlich viel häufiger auftreten, dann haben Sie genau die gleiche Situation. Das heißt: Ich kann auch hier einfach zufallsbedingt einen Unterschied zuungunsten von Apixaban haben. Die aufgetretenen Ereignisse sind zahlenmäßig so gering – sie bewegen sich im Promillebereich –, dass ein Ereignis mehr oder weniger oder zwei Ereignisse mehr oder weniger bereits die statistische Signifikanz ändern können. Also: Diese Argumentation, konsequent zu Ende gedacht, bedeutet eigentlich, man kann aus den Studien für die konkrete Situation hier keine Aussage ableiten. Deswegen, so denke ich, sollte man dieses Signal mit den Lungenembolien ernst nehmen und eben noch einmal untersuchen.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb):

Das war ja auch genau der Grund, warum wir in dem Zulassungsverfahren und von der europäischen Behörde eben nicht nur auf Einzelendpunkte – sprich: Lungenembolien und symptomatische tiefe Beinvenenthrombosen – abgehoben haben, sondern eben auch die akzeptierten Endpunkte proximale tiefe Beinvenenthrombose, asymptomatisch oder symptomatisch, in der Phlebographie identifiziert haben, weil hier entsprechend häufiger Ereignisse stattfinden. Die Effektrichtung aller tiefen Beinvenenthrombosen, sowohl distal und proximal, sowie die proximalen und die symptomatischen, metaanalysiert durch das IQWiG, war die gleiche.

Das, was Sie sagen, kann ich nicht nachvollziehen. Bei einer Einzelbetrachtung, wenn Sie nur symptomatische tiefe Beinvenenthrombosen betrachten, geraten Sie wegen der Ereignisrate natürlich in ein sehr unsicheres Fahrwasser. In der Zusammenschau der tiefen Beinvenenthrombosen ist die Effektrichtung aber immer identisch, bis auf die Tatsache, dass die Lungenembolien in der Knie-Studie mit 4 zu 0 gegengerichtet sind.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Gibt es weitere Wortmeldungen dazu? – Frau Haas.

Frau Dr. Haas:

Ich habe eine Frage zur Lungenarterienembolie. Mich interessiert, in welchem Verhältnis Sie die drei erwähnten Methoden Szintigraphie, Ventilation und Perfusion benutzt haben. Können Sie bitte noch einmal differenzieren, welche Untersuchungen Sie genau und in welchem Zeitfenster gemacht haben, ob Sie diese nur bei symptomatischen Patienten, also bei denen mit Verdachtsmoment, gemacht haben oder irgendwie regelhaft in bestimmten Rhythmen, wann und bei welchen Patienten Sie sich für ein Spiral-CT entschieden haben, bei wie vielen Patienten Sie Angiographien gemacht haben und welche davon MR-Angios waren? Das würde mich interessieren.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb):

Die ADVANCE-Studien sind Studien, die weltweit durchgeführt worden sind. Vorgesehen war einzig und allein die Phlebographie am Ende der Behandlungszeit, und zwar bei der Knie-Studie nach etwa elf Tagen, bei der Hüft-Studie nach 35 Tagen. Das heißt: Das war die einzige systematisch durchgeführte Venographie. Sie wurde zwar nicht zu 100 Prozent durchgeführt, eben weil es unauswertbare Phlebographien gibt und Patienten, die das ablehnen – das haben wir ja schon diskutiert –, aber wir haben einen hohen Prozentsatz an Venographien.

Wenn der Prüfarzt einen Verdacht auf Lungenembolie hatte, konnte er zwischen all den Methoden diejenige auswählen, mit der er dann die Diagnose sichert. Im Studienprotokoll war nicht vorgeschrieben, wie man die Lungenembolie letztendlich diagnostiziert. Festgeschrieben war die Venographie. Diese wurde dann von einem Adjudizierungskomitee ausgewertet, das alle Venographien verblindet beurteilt hat.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Noch einmal Frau Haas.

Frau Dr. Haas:

Ich habe verstanden, dass Sie keine Vorgaben gemacht haben. Aber Sie werden ja wahrscheinlich Analysen über die Anteile der diagnostischen Methoden durchgeführt haben; denn diese haben ja ganz unterschiedliche „Entdeckerqualitäten“. Vielleicht haben Sie dabei auch das Zeitfenster erfasst. Das ergibt ja ein Spiegelbild der diagnostischen Sicherheit der Lungenarterienembolien und kann unter Umständen auch zur Aufklärung des Widerspruchs zu den Ergebnissen der Enoxaparin-Gruppe beitragen.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb):

Dazu kann ich momentan nichts sagen. Ich müsste noch einmal nachsehen, wie die Verteilung der verschiedenen diagnostischen Methoden war, also Spiral-CT, Perfusions-Lungen-Scan usw. Die Diagnosesicherung oblag letztlich dem Prüfarzt. Es sind aber relativ wenige ausgewählte Zentren, die Erfahrung mit dieser Prozedur haben und eine Venographie durchführen können.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Paar dazu.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):

In der Publikation des *Lancet* zur Knie-Studie steht: Suspected Pulmonary Embolism. Das deutet ja darauf hin, dass die Patienten untersucht worden sind, bei denen man den Verdacht hatte. Das ist vielleicht auch die Erklärung, Herr Kaiser, für das schlechte Surrogat in dieser Situation. Wenn natürlich nur diejenigen untersucht worden sind, bei denen man einen Verdacht hatte, und nicht regelhaft alle Patienten, dann könnte das wirklich darauf hinauslaufen, dass man irgendwo im Zufall landet. Es gibt ja keine Lungenembolie, ohne dass es vorher zu einer Beinvenenthrombose gekommen ist.

(Frau Dr. Haas: Es gibt ja auch Beckenvenen!)

– Ja. Ich habe die Beckenvenen zu den abführenden Venen gezählt. Frau Haas, Sie haben natürlich recht. – Insofern ist es natürlich schwierig. Wenn ich nicht systematisch nach Lungenembolien geschaut habe, dann ist es vielleicht auch schwierig, dieses Surrogat in solchen Studien als solches zu beweisen. Ich will das jetzt nicht weiter vertiefen. Aber es ist offensichtlich nicht bei jedem Patienten nach einer Lungenembolie geschaut worden, was meines Erachtens auch keinen Sinn macht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Sie haben es mit dem letzten Satz zutreffend gesagt: Das macht wenig Sinn, genauso wenig, wie es in der Klinik Sinn macht, ein Screening mit Phlebographien durchzuführen. Noch einmal: Ich kann das aus regulatorischer Sicht verstehen. Aber man muss sich doch fragen, welche Aussage diese Studien für die Behandlung in der Praxis liefern können, ob man durch die durch ein Screening festgestellte höhere Rate asymptomatischer tiefer Beinvenenthrombosen tatsächlich von einem Zusatznutzen in der Behandlung ausgehen kann, wo solche Untersuchungen überhaupt nicht durchgeführt werden. Natürlich interessiert mich nicht ein möglicher Ausfall, den ich in der Szintigraphie beobachte ohne jegliche Symptomatik und ohne jegliche sonstige stützende Diagnostik bei der Lungenembolie. Natürlich will ich die symptomatischen Lungenembolien sehen. Ich will sehen, ob da klinisch relevante Lungenembolien entstehen. Das ist bei den Lungenembolien auch so gemacht worden. Die Untersuchungen wurden ja durchgeführt, wenn die Patienten symptomatisch waren, wenn also der Verdacht auf eine Lungenembolie bestand – ganz im Gegenteil zu den tiefen Beinvenenthrombosen, wo das eben als Screening gemacht wurde.

Herr Krekler, ich habe noch eine Anmerkung zu dem, was Sie eben gesagt haben. Ich kann verstehen, dass Sie versuchen, auf möglichst alle relevanten Ereignisse zu gehen, auch deswegen, weil die Ereignisrate so gering ist. Wir haben in unserem Bericht beschrieben, dass es schön gewesen wäre, wenn man eine gemeinsame Aussage zu symptomatischen Thrombosen und Thromboembolien gehabt hätte; das heißt die für Beinvenenthrombosen symptomatischen und Lungenembolien. Sie haben jetzt in Ihrer Stellungnahme eine Vielzahl von Auswertungen vorgenommen. Warum haben Sie denn die, die wir in dem Bericht beschrieben haben, nicht ausgewertet? Das wäre doch ein Einfaches gewesen. Dann hätte man hier noch eine andere Entscheidungsgrundlage gehabt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Krekler noch einmal direkt dazu.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb):

Welche meinen Sie jetzt konkret, die nicht ausgewertet wurden?

Herr Dr. Kaiser:

Kombinierte Endpunkte tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolien, gerne noch mit und ohne Mortalität, um eben nicht einen kombinierten Endpunkt asymptotische tiefe Beinvenenthrombosen zu haben, teilweise sogar auch plus Mortalität. Es macht ja keinen Sinn, einen solchen kombinierten Endpunkt hier zu betrachten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. – Herr Paar.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):

Hat sich erledigt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Das hat sich erledigt. Gibt es weitere Wortmeldungen? – Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Wenn ich das klinisch betrachte, dann sind, so denke ich, die Auswirkungen Tod, Lungenembolie oder postthrombotisches Syndrom das Eigentliche. Es liegen keine Studien zum postthrombotischen Syndrom vor, wobei es ja auch eine lange Verlaufszeit hat. Es gibt erstaunlich wenig Literatur dazu. Wir haben das Glück, dass heute alle Hersteller der Produkte dieser Studien anwesend sind; Enoxaparin ist ja Ihr Produkt, Herr Paar. Auch wenn es kleine Fallzahlen sind: Man möchte solche akuten Ereignisse natürlich unbedingt verhindern.

Dann habe ich auch über die Tabelle bzw. Grafik, die im EPAR aufgezeichnet ist, gerätselt. Vielleicht könnten die Hersteller, die die Studien RECORD-3 und REMODEL gemacht haben, oder auch Sie, Herr Paar, dazu Stellung nehmen, warum es aus ihrer Sicht so große Unterschiede gibt? Oder müssen wir den Endpunkt Lungenembolie, eben weil er so klein ist, schlicht vergessen? Das wäre ja furchtbar.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Möchte jemand etwas dazu sagen? – Herr Paar.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):

Auf die Gefahr hin, dass ich mich wiederhole: Es müssen – Herr Kaiser hat natürlich völlig recht – neue Antikoagulanzen entwickelt werden; die haben regulatorische Leitlinien. Das haben Sie wunderbar herausgestellt. Ich bleibe dabei – ich sage es noch einmal ganz einfach –: Eine Thrombose, egal ob symptomatisch oder asymptomatisch, ist ein Hinweis darauf, dass das entsprechende Antikoagulans bei diesen Studienpatienten nicht gut gewirkt hat.

Eine Lungenembolie tritt auf, nachdem man eine Thrombose am Bein hatte oder in den Beckenvenen, wie Frau Haas gesagt hat. Dass so etwas passiert ist, ist zumindest eine Voraussetzung oder eine Ursache für das Auftreten einer Lungenembolie. Ich glaube, jeder von uns, der nach einer Knieoperation eine asymptomatische Thrombose oder auch nur leichte Symptome einer Thrombose hat, würde sich mit Heparin behandeln lassen; ich zumindest würde das tun. Ich würde nicht abwarten, ob ich zwei Tage später eine Lungenembolie bekomme. Viele kleine Lungenembolien – das wissen wir alle – sind Marker und Hinweis auf die große, die dann zwei Tage später kommt. Deswegen antikoaguliert man.

Deswegen ist es so schwierig, Daten zum natürlichen Verlauf des postthrombotischen Syndroms zu bekommen – Sie hatten das ja schon angesprochen –, weil keiner eine Thrombose, egal ob asymptomatisch oder symptomatisch, unbehandelt lässt. Wenn sie das täten, dann hätten Sie danach doch ein Gutachterproblem. Deshalb haben wir diese Daten nicht. Das ist das Problem.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Dr. Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ):

Ich habe nur eine kurze Gegenfrage, nämlich: Warum wird in der Literatur mittlerweile eigentlich durchgängig und einheitlich definitiv davon abgeraten, nach Prophylaxephase post- und perioperativ nach ebendiesen proximalen oder distalen asymptomatischen Venenthrombosen zu suchen? Das spricht ja im Grunde dagegen, dass sie als klinisch relevant eingeschätzt werden. Das wird, glaube ich, in der Literatur mittlerweile einheitlich so gesehen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wollen Sie dazu noch einmal erwidern, Herr Krekler?

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb):

Ich glaube, das grundsätzliche Problem, das sich nicht aus der Welt schaffen lässt, ist, dass wir zum einen Studienbedingungen für eine Zulassungsstudie haben und zum anderen über klinische Praxis reden. Das lässt sich eben nicht in Einklang bringen. Es gibt eine Reihe von Publikationen, die sich diesem Thema angenommen haben und in denen dargelegt wird, wie Lungenembolie und tiefe Beinvenenthrombose zusammenhängen. Herr Paar hat das hier schon wunderbar ausgeführt. Deshalb möchte ich dem nichts hinzufügen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gibt es weitere Fragen? – Herr Pfeil.

Herr Pfeil (Bristol-Myers Squibb):

Noch eine kurze Anmerkung zu der Frage von Herrn Kaiser, die bisher unbeantwortet geblieben ist, nämlich warum wir den kombinierten Endpunkt nicht ausgewertet haben. Sie hatten auch erwähnt, dass wir Ihnen eine Vielzahl zusätzlicher Analysen angeboten und dargelegt haben. Wir haben diese Analysen zusätzlich durchgeführt, weil wir gesehen haben, dass Sie den Gesamtbetrachtungszeitraum der Studie für die Nutzenbewertung genutzt haben. Da wir auf einem anderen Standpunkt stehen – diesen werden wir ja vielleicht gleich noch diskutieren –, haben wir quasi Ihre Analysen um den aus unserer Sicht relevanten Behandlungszeitraum ergänzt. Das ist der Grund dafür, warum wir die zusätzlichen Analysen über den kombinierten Endpunkt durchgeführt haben.

Sie haben sicherlich eine gute Idee, wenn man sich das anschaut. Angesichts der bisher diskutierten Fragestellungen bezweifle ich allerdings, ob eine solche Studie geeignet oder schlichtweg dafür gepowert ist, solche Fragen zu beantworten. Das wird dieser kombinierte Endpunkt sicherlich nicht hergeben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Ich sage auch nicht, dass Sie das nur auswerten sollen, wenn es einen signifikanten Unterschied gibt. Power hin oder her, ich möchte doch selbstverständlich das Gesamtergebnis haben. Herr Krekler hat eben dargestellt, das alles gehe in eine Richtung. Das ist nicht richtig. Die Mortalität geht in eine andere Richtung, und zwar in beiden Studien, nämlich zuungunsten von Apixaban, wenn auch statistisch nicht signifikant, aber immerhin numerisch. Selbstverständlich möchte ich für eine Entscheidung wissen, wie es bei schwerwiegenden Ereignissen für den Patienten insgesamt ausgeht. Das ist doch eine relevante Auswertung. Wenn Sie diese Auswertung nicht durchführen, enthalten Sie das den Entscheidern vor. Das ist nur eine Feststellung. Sie können das so entscheiden. Wir haben ja selbst keinen Zugriff auf die Daten. Ich selbst finde das problematisch, zumal wir in der Bewertung explizit erwähnt haben, dass das eine sinnvolle Auswertung wäre.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Krekler.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb):

Wir haben ja für das Zulassungsverfahren kombinierte Endpunkte ausgewertet. Diese beinhalten auch die VTE-bedingte Mortalität. Das ist genau das, was wir gemacht haben. Natürlich gibt es eine Ungleichverteilung: zwei Todesfälle vs. null Todesfälle. Aber das ist, wie Sie selbst gesagt haben, statistisch nicht bewertbar. Jetzt quasi auf einem sehr seltenen Endpunkt irgendwelche Entscheidungen aufzubauen, halte ich für sehr kritisch.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wollen Sie darauf noch einmal erwidern, Herr Kaiser?

Herr Dr. Kaiser:

Ja. – Noch einmal: Der Hinweis auf den kombinierten Endpunkt, den Sie im Zulassungsverfahren ausgewertet haben, ist doch nicht zielführend. Wir führen hier doch die Diskussion um den Einbezug asymptomatischer tiefer Beinvenenthrombosen. Das ist genau der Punkt. Also: Wenn Sie dem G-BA die Entscheidung überlassen, ob er die asymptomatischen tiefen Beinvenenthrombosen einbeziehen möchte oder nicht, dann könnten Sie doch durch eine solche Auswertung für beide Situationen eine Entscheidungsgrundlage liefern, nämlich: kombinierter Endpunkt ohne asymptomatische tiefe Beinvenenthrombosen sowie kombinierter Endpunkt mit asymptomatischen tiefen Beinvenenthrombosen. Letzteres haben Sie vorgelegt, auch im Zulassungsverfahren. Regulatorische Anforderung ist nicht Zusatznutzenbewertung; darauf sei noch einmal hingewiesen.

Auf der anderen Seite haben Sie die Anforderung der Zusatznutzenbewertung. Mit den asymptomatischen tiefen Beinvenenthrombosen ist das erst einmal ein unklarer Punkt. Deswegen wäre es sinnvoll gewesen, das auszuwerten. Die Raten für die Mortalität bewegen sich auch nicht wirklich in einer anderen Dimension als die für die symptomatischen tiefen Beinvenenthrombosen, nämlich 0,1 vs. 0,3 Prozent gegenüber 0,2 vs. 0,5 Prozent. Das ist doch kein Unterschied, der so relevant ist, dass Sie zu der Aussage kommen: Solche seltenen Ereignisse gucken wir uns nicht an. Im Gegenteil, genau die Gesamtheit wäre dann sinnvoll.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Keine weiteren Ausführungen dazu? – Frau Teupen.

Frau Teupen:

Ich bin mir nicht ganz sicher. Ich dachte, wir wären schon bei Punkt 3.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Nein, wir sind noch bei Punkt 2.

Frau Teupen:

Dann stelle ich meine Frage zur Lebensqualität zunächst einmal zurück.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wir kommen nun zum dritten Aspekt, nämlich zur Verzerrung der Ergebnisse und zur Nachbeobachtungszeit. Herr Dr. Wille, Sie hatten schon angekündigt, dass Sie zu diesem Thema noch einmal das Wort ergreifen wollen.

Herr Dr. Wille (AkdÄ):

Ich hatte schon angedeutet, dass ich in der Dossierbewertung mit der Konzentration auf diese 60 Tage Nachbeobachtung als primären Zeitpunkt für die Nutzenbewertung ein Problem habe. Dadurch, dass die obligatorische Phlebographie im Mittel nach 12 bzw. 35 Tagen gemacht worden ist, ist es natürlich so, dass in der Nachbeobachtungszeit von 60 Tagen – dies gilt für beide Studien – gruppendifferenzial andere Behandlungen stattgefunden haben werden. Den Unterlagen, die mir zur Verfügung standen, und den Modulen des Dossiers habe ich das nicht genau entnehmen können. Ich denke, es wird im Studienbericht stehen, wie die Behandlung in diesen 60 Tagen der Nachbeobachtungszeit, also nach der eigentlichen Therapiephase, gewesen sein wird. Bei der

Kniegelenksoperation sind, glaube ich, 14 vs. 24 Prozent proximale Venenthrombosen gefunden worden; das war ein deutlicher Unterschied. Ein signifikanter war es auch bei der Hüftoperation. Das wird natürlich Ärzte dazu motiviert haben, Behandlungen durchgeführt zu haben und diese dann eben auch gruppendifferenziell unterschiedlich häufig.

Außerdem bin ich der Meinung, dass die Nachbeobachtungszeit die Strukturgleichheit zwischen den Patienten nicht mehr sicherstellt. Die Randomisierung ist aufgehoben. Es ist sicherlich auch so, dass durch Bekanntwerden der Phlebographiebefunde unterschiedliches Verhalten bzw. unterschiedliche Einstellungen zur Suche nach symptomatischen Venenthrombosen und Lungenembolien stattgefunden haben. Auch dafür gibt es in der Literatur Hinweise. Also: Ich hätte natürlich überhaupt nichts gegen einen Nachbeobachtungszeitraum von 60 oder sogar 90 Tagen, dann aber ohne diese – ich wiederhole es noch einmal – in der Versorgungspraxis nicht übliche obligatorische Phlebographie am Ende der Therapiezeit.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Ist das ein Anlass für Sie, noch einmal dazu Stellung zu nehmen? – Das ist ja nur eine Bewertung, keine Frage. – Herr Pfeil.

Herr Pfeil (Bristol-Myers Squibb):

Im Prinzip ist das ähnlich der Position, die wir auch in unserer Stellungnahme vertreten haben, nämlich dass wir eben durch die Ungleichbehandlung in der Nachbeobachtungsphase eine Ungleichheit in den beiden Gruppen sehen. Deswegen ist diese Nachbeobachtungsphase aus unserer Sicht nicht in die Nutzenbewertung mit einzubeziehen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Ich habe eine Nachfrage an die AkdÄ. In der AkdÄ-Stellungnahme ist beschrieben – das wurde ja gerade noch einmal dargestellt –, dass es eigentlich schön wäre, eine solche Nachbeobachtungsphase zu haben. Das Problem liege darin, dass hier künstlich ein Phlebographie-Screening durchgeführt wurde und dass die gegebenenfalls unterschiedliche Behandlung aufgrund der Ergebnisse des Phlebographie-Screenings zu Verzerrungen führen könnte. Gibt es denn auf Basis der Daten einen Anhaltspunkt, von einer solchen Verzerrung tatsächlich auszugehen? Denn das Einzige, was ich aus den Daten lesen kann – man hat ja glücklicherweise sowohl Daten der Behandlungsperiode als auch Daten der Nachbeobachtungsperiode –, ist, dass die Effekte im Wesentlichen bestätigt werden und man eigentlich nur präziser wird.

Es ist nicht so, wenn häufige asymptomatische tiefe Beinvenenthrombosen diagnostiziert wurden und dann wer weiß was für eine Behandlung durchgeführt wurde – Stichwort: Antikoagulation –, es plötzlich unter Enoxaparin, was man erwarten könnte, zu einer Explosion an Blutungen oder Ähnlichem käme. All das findet ja nicht statt. Vielmehr setzen sich die Effekte im Grunde genommen sowohl für die Blutungen als auch für die Thrombembolien praktisch so fort, wie es auch in der Behandlungsperiode war. Ist das nicht eher ein Anhaltspunkt dafür, dass das doch keine so großen Auswirkungen hat?

Wir haben in unserer Bewertung auch beschrieben, dass wir uns des Problems durchaus bewusst sind und uns bei Sichtung der Daten anschauen wollen, ob es hier einen Hinweis darauf gibt, dass man diese Periode tatsächlich nicht verwenden kann. Wir haben das nicht so gesehen.

Herr Dr. Wille (AkdÄ):

Ich habe natürlich gelesen, dass man sich darüber Gedanken gemacht hat. Für mich hat dieser Punkt aber vor allem im Zusammenhang mit einem zweiten Punkt Bedeutung, nämlich der primären metaanalytischen Auswertung, mit der ich auch meine Probleme habe. Wenn man die Studien separat betrachtet, sich indikationsspezifisch Hüfte und Knie ansehen und sich auf die Behandlungszeit begrenzen würde – das sind aus meiner Sicht die sichersten Daten, sowohl die indikationsbezogene Bewertung als auch die Therapiebewertung –, dann würde man zu dem Ergebnis kommen, dass bei keinem der patientenrelevanten Endpunkte ein Unterschied zwischen Apixaban und Enoxaparin zustande kommt. Das ist im Grunde in der Dossierbewertung so abzulesen. Wenn man diese beiden Punkte, die für mich tatsächlich ein relevantes Problem darstellen, zusammennimmt, hat das für mich ganz relevante Auswirkungen auf die Gesamtbewertung.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Das würde ich aber eigentlich trennen wollen. Ich möchte nicht mit dem Blick darauf, wie denn die Gesamtbewertung in der einen oder in der anderen Richtung sein würde, sagen: Deswegen ist das eine richtig und das andere falsch. Meines Erachtens sind das zwei Dinge, die völlig zu trennen sind. Ich könnte ja auch zwei oder drei Knie-Studien haben. Dann müsste ich mich doch auch fragen, ob ich, wenn ich diese Knie-Studien allein betrachte, die Behandlungsperiode allein oder auch die Nachbeobachtungsperiode nehme. Ich finde es nicht sinnvoll, das mit der Frage zu vermengen, ob man die Studien gemeinsam betrachtet oder nicht, weil dann dieses oder jenes Ergebnis herauskommt. Das finde ich problematisch.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Noch einmal Herr Dr. Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ):

Direkt dazu: Für mich wäre tatsächlich ein wesentlicherer Kritikpunkt die primär gemeinsame Auswertung der Indikationen Hüftgelenkoperation und Kniegelenkoperation. Meines Wissens sind in der überwiegenden Mehrheit der HTA-Berichte und Evidenzberichte und auch in den Aufbereitungen für Leitlinien bisher – ich will nicht sagen: in aller Regel; ich habe sie nicht alle durchgesehen – Kniegelenkersatzoperationen und Hüftgelenkersatzoperationen zunächst einmal separat bewertet worden. Das wäre für mich der Hauptgrund. Das andere kommt noch dazu. Nur so kommt die Dossierbewertung im Grunde dazu, dass für bestimmte patientenrelevante Endpunkte, insbesondere bei symptomatischen Venenthrombosen, ein signifikanter Vorteil geringen Ausmaßes zugunsten von Apixaban herauskommt. Für mich ist ganz wichtig: Die primäre metaanalytische Auswertung der beiden Indikationen – ich will der Diskussion aber nicht vorgreifen; ich weiß nicht genau, an welcher Stelle der Agenda dieser Punkt platziert ist – ist für mich ein ganz zentraler Punkt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Paar.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):

Wir haben das, was Herr Wille gesagt hat, ja auch kommentiert. Ich habe das aus medizinischer Sicht auch nicht verstanden. Der Eingriff bei Hüfte und Knie ist per se sehr unterschiedlich, vor allem auch im Hinblick auf die interoperativen Maßnahmen: Bei Knieoperationen werden Blutsperrern durchgeführt. Dabei kommt

es sehr häufig zu solchen – da ist wieder das Problem, das wir eben schon diskutiert haben – in der Tat extrem asymptomatischen und nicht besonders bedeutsamen Thrombosen. Wenn Sie sich die Endpunktrate anschauen, stellen Sie fest, dass sie zwischen den beiden Kollektiven derart unterschiedlich ist, dass ich wirklich nicht verstehen kann, warum man das zuerst metaanalytisch anschaut. Jetzt könnte man sagen: Das ist doch egal; man nimmt es hinterher doch wieder auseinander. Aber das ist im Rahmen dessen, was jetzt kommt, nämlich Preisverhandlungen, doch nicht so ganz egal. Immerhin erhält man aus der Metaanalyse einen Beleg, aus den Einzelstudien aber nur einen Hinweis. Deswegen wäre es schon gut, wenn hier noch einmal erklärt würde, warum es jetzt Sinn macht, so unterschiedliche Krankheiten primär zu polen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ):

Wenn wir jetzt diesen Punkt erörtern, würde ich gerne noch ergänzen wollen. Für mich wäre eben auch ein Punkt, dass die Operationen so unterschiedlich sind: Es werden Patienten zum Teil in Blutsperrung operiert, es wird Zement mit unterschiedlicher Häufigkeit eingesetzt, die Patienten haben im Schnitt ein unterschiedliches Alter, sie haben ein unterschiedliches Körpergewicht. All das sind Faktoren, die zumindest als Risikofaktoren mit Thrombosen in Zusammenhang gebracht werden müssen. Ebenso sind die Raten, die nach Hüft- und Kniegelenkoperationen beobachtet werden, deutlich unterschiedlich. Für mich macht es tatsächlich keinen Sinn, sie primär metaanalytisch auszuwerten. So wie ich die Methodik des IQWiG verstehe, müssen erst einmal medizinische Gründe dazu berechtigen, statistisch eine metaanalytische Auswertung zu machen. Und diese medizinischen Gründe sind aus meiner Sicht nicht gegeben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gibt es dazu Anmerkungen? – Herr Kaiser, wollen Sie dazu etwas sagen?

Herr Dr. Kaiser:

Ja. – Ich habe eine Nachfrage bezüglich der Raten. Ist gemeint: Unterschied zwischen den Gruppen? Denn bezüglich der symptomatischen tiefen Beinvenenthrombosen, bezüglich der Mortalität, bezüglich der Lungenembolie, bezüglich der schweren Blutungen bewegt sich das im selben Bereich. Ich meine jetzt nicht den Unterschied zwischen den Gruppen, sondern das, was in den Studien insgesamt auftritt, beispielsweise unter Enoxaparin. Deshalb sehe ich jetzt keinen Grund, zu sagen, das würde dagegensprechen.

Herr Dr. Wille (AkdÄ):

Nein. Ich will gar nicht so sehr auf die Unterschiede hinaus, sondern es einfach nur als ein Indiz verstanden wissen, dass es unterschiedliche Operationen sind. Ich will als Hauptargument gar nicht auf die unterschiedlichen Raten hinaus, die ja, wenn man die symptomatischen betrachtet, tatsächlich kaum auseinanderliegen. Für mich sind es primär zwei unterschiedliche Eingriffe. So wie ich die Literatur und auch die wesentlichen Leitlinienentwicklungen wahrnehme, ist primär immer eine separate Analyse für diese beiden Indikationen gemacht worden. Das heißt ja nicht, dass man in den Leitlinien und unter Versorgungsbedingungen zu gleichen Empfehlungen kommen kann. Aber das ist eine andere Sache.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Darf ich fragen, ob das Auswirkungen auf das Bewertungsergebnis hat?

Herr Dr. Wille (AkdÄ):

In meinen Augen: Ja. Ich hatte das schon im Zusammenhang mit der Problematik der Nachbeobachtung über 60 Tage angedeutet. Wenn man diese ebenfalls nicht akzeptieren würde und sich wirklich nur auf die einzelnen Indikationen und die entsprechende Behandlungsphase konzentrieren würde, gäbe es für alle patientenrelevanten Endpunkte, die wir hier angesprochen haben, wie Mortalität, symptomatische Venenthrombosen, Pulmonalembolien, also Lungenembolien, größere Blutungen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Substanzen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Also: kein belegter Zusatznutzen?

Herr Dr. Wille (AkdÄ):

Genau.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Dieser Punkt ist natürlich auch bei uns diskutiert worden. Zunächst einmal muss man sagen: Die Firma selbst hat das im Dossier auch getrennt dargestellt. Wir haben uns die Frage gestellt, ob es sinnvoll ist, das getrennt darzustellen, oder ob es sinnvoller wäre, das zusammenzufassen. Wir sind den Weg gegangen, das primär zusammenzufassen und zu prüfen, ob sich die Ergebnisse tatsächlich unterscheiden. Dann kann man keine gemeinsame Aussage treffen. Das ist an einigen Stellen so der Fall. Dementsprechend gibt es unterschiedliche Aussagen zu Hüfte und Knie, weil sich das aufgrund der unterschiedlichen Aussagen zu Endpunkten als Notwendigkeit ergibt.

Es trifft nicht zu, dass das in der Literatur grundsätzlich getrennt betrachtet wird. Es gibt Analysen, die das getrennt machen, und es gibt Analysen, die das zusammenfassen. Es gibt sogar Studien, in denen das primär zusammengefasst untersucht wird. Es ist richtig, dass es in der Mehrzahl getrennt gemacht wird; aber es ist nicht so, dass das überhaupt nicht anders gemacht wird. Es gibt systematische Übersichten. Ganz aktuell, 2011, gibt es eine systematische Übersicht zu Rivoxaban, die das alles insgesamt zusammenfasst.

So kann man auch argumentieren: Wenn die Hypothese insgesamt ist, dass mit dem neuen Medikament das Thromboembolie-Risiko reduziert werden kann oder aber dass das Level gleich bleibt, aber die Blutungen reduziert werden, dann kann ich natürlich mit dieser Hypothese aus beiden Entitäten in eine gemeinsame Auswertung gehen und kann das untersuchen. Wenn ich das bei Knie und Hüfte unterschiedlich sehen würde, könnte ich unterschiedliche Aussagen treffen. Aber das ist, glaube ich, eine typische Situation bei der Bewertung: Man kann in die eine oder in die andere Richtung gehen. Wenn wir den anderen Weg gegangen wären, hätte der G-BA keine Möglichkeit, eine zusammenfassende Betrachtung zu machen bzw. müsste Metaanalysen selbst durchführen. Im Grunde genommen gibt es jetzt beide Situationen: Man kann die Metaanalyse nehmen, aber die Einzelstudienresultate liegen auch vor. Man könnte theoretisch auch auf Grundlage der Einzelstudienresultate bewerten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Deswegen habe ich ja nachgefragt, ob das Auswirkungen auf das Ergebnis hat. – Herr Dr. Krekler.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb):

Ich muss doch noch einmal auf die venographisch nachgewiesenen proximalen Thrombosen zurückkommen. Bei den letzten Diskussionspunkten war nur noch von der symptomatischen tiefen Beinvenenthrombose die Rede. Es handelt sich bei den venographisch dargestellten proximalen Thrombosen um klinisch relevante Endpunkte, die behandelt werden müssen. Dass sie in der Praxis nicht behandelt werden, wenn darauf nicht untersucht wird, ist klar. Aber im Grunde ist das eine ganz klare Behandlungsindikation. Quantitativ kommt man natürlich auf andere Zahlen, die sich dann auch gut auswerten lassen. Das ist auch der Grund dafür, warum die CGMP die proximalen tiefen Beinvenenthrombosen als klinisch relevant erachtet. Es gibt Untersuchungen zu Lungenembolien, die aufzeigen, wie viele der Patienten mit Lungenembolie eine tiefe Beinvenenthrombose proximal haben, wenn man sie systematisch venographiert. Das korreliert hoch; es sind 80 Prozent. Ich möchte Sie bitten, das nicht außer Acht zu lassen und jetzt nur noch auf diese niedrig frequenten Ereignisse, die natürlich schwerwiegend sind, aber in der Zusammenschau gesehen werden müssen, abzuheben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke schön. – Frau Eckhardt.

Frau Eckhardt:

Für mich ist das noch nicht ganz ersichtlich. Ich denke, man muss wirklich zwischen der Studiensituation und dem klinischen Alltag differenzieren. Warum würde man denn generell kein Screening empfehlen, wenn die Relevanz dieser proximalen Thrombosen so hoch ist? Im Grunde tendiert man doch eher in die entgegengesetzte Richtung und rät vom Screening ab. Das ist für mich ein Widerspruch. Vielleicht kann mir das jemand erklären. Wenn wir das einbeziehen sollten, hätte das doch die Konsequenz, das Screening zu empfehlen, bzw. im Umkehrschritt, wenn das Screening empfohlen würde, könnte man das vielleicht auch einfacher in die Bewertung mit einbeziehen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Pfeil.

Herr Pfeil (Bristol-Myers Squibb):

Grundsätzlich unterliegt das Screening einer Risiko-Nutzen-Abwägung. In der Praxis – ich bin kein Mediziner; deswegen versuche ich es mit nichtmedizinischen Worten zusammenzufassen – ist eine Phlebographie durch die Strahlenbelastung in der Tat ein Risiko für den Patienten, das es gegen den potenziellen Nutzen eines Befundes abzuwägen gilt.

Man muss sich natürlich die Frage stellen: Wie sähe es aus, wenn es eine sehr schnelle, unbelastende und komplikationslose diagnostische Maßnahme gäbe? Das ist jetzt eine Hypothese, aber ich könnte mir sehr gut vorstellen, dass das dann sehr schnell zu einer Routinemaßnahme werden würde.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ich sehe dazu drei Wortmeldungen. Zuerst Herr Professor Paar.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):

Aus klinischer Sicht spielt die Phlebographie in der klinischen Versorgung heute nicht mehr eine solche Rolle. Das ist genau der Punkt. Die Orthopäden erheben bei Patienten, die einen schwierigen postoperativen Verlauf hatten, auch noch andere Parameter, zum Beispiel D-Dimer, und führen einen Ultraschall der Venen

durch. Das ist alles nichtinvasiv. Deswegen sollte man diese Studiensituation nicht schon wieder vermischen. Es wird bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Thrombose auch gescreent, aber nicht mit einer Phlebographie, sondern, wie gesagt, mit D-Dimer und Ultraschall.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Dr. Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ):

Ich hatte ja schon mehrfach die aktuellen Leitlinienempfehlungen erwähnt. Sie sprechen sich nicht nur gegen Phlebographien, sondern definitiv auch gegen ein Ultraschall-Doppler-Screening aus, obwohl diese Ultraschalluntersuchungen sicherlich mit Blick auf Risiko und Belastung ganz anders einzuschätzen sind als Phlebographien. Also: Selbst dagegen wird sich definitiv ausgesprochen. Es wird gesagt, dass man das nicht machen soll.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):

Herr Wille, entschuldigen Sie bitte, aber was steht denn in den Leitlinien dazu, wenn ein Verdacht oder ein leichter Hinweis wie Schmerzen im Bein besteht? Das müssten Sie doch fairerweise in diesem Rahmen hier auch zitieren. Dann wird natürlich empfohlen, nachzuschauen. Natürlich wird nicht jeder Patient regelhaft gescreent. Die Diagnose bei der tiefen Beinvenenthrombose – das steht auch in allen Leitlinien – basiert auf klinischer Wahrscheinlichkeit plus zusätzlichen Untersuchungen. Ich finde, man sollte dann bitte auch alles erwähnen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Wille noch einmal.

Herr Dr. Wille (AkdÄ):

Direkte Antwort darauf: Wenn man einen Verdacht hat, ist das natürlich kein Screening, sondern eine Diagnostik. Das ist etwas ganz anderes.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Haas.

Frau Dr. Haas:

Das wollte ich jetzt auch erwähnen. Wir fangen hier an, den Begriff „Screening“ umzudeuten. Screening bedeutet: Es gibt keinerlei Hinweis, weder klinisch noch ein irgendwie zufällig gemessenes D-Dimer.

Das Strahlenschutzargument ist auch aus unserer Sicht kein Argument, weil es in der klinischen Praxis selbst bei Verdacht überhaupt nicht mehr üblich ist, eine Phlebographie zu machen. Das ist eine EMA-Auflage, die aus meiner Sicht fragwürdig bzw. zu hinterfragen ist, weil sie der in der Praxis üblichen Diagnosesicherheit „Sicherheit durch Duplex“ widerspricht. Deswegen wäre das jetzt auch kein Schutzargument für Sie, das wir akzeptieren könnten.

Mich interessiert vielmehr aber noch folgender Punkt: Wir reden hier viel über die Gruppe der asymptomatischen tiefen Beinvenenthrombose und differenzieren zwischen proximal und peripher. Können Sie etwas dazu sagen, wie hoch der Anteil der symptomatischen und asymptomatischen, bei Knie und bei Hüfte, in Ihren Studien gewesen ist? Mir fällt es einfach schwer, die Quantität und die Bedeutung dieser Gruppe, über die wir letztendlich zu befinden haben, zu

ermessen. Das nimmt einen breiten Raum ein. Ich weiß einfach nicht, ob wir jetzt von 3 Prozent, 0,3 Prozent oder 30 Prozent der phlebographisch festgestellten tiefen Beinvenenthrombosen sprechen.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb):

Sie haben das ja schon zitiert: Beim Knie liegt der Anteil an phlebographisch detektierten Thrombosen wesentlich höher, nämlich bei 25 Prozent in der Enoxaparin-Gruppe und bei 15 Prozent in der Apixaban-Gruppe, während er bei der Hüftendoprothetik viel niedriger ist. Infolge dessen ist natürlich die Anzahl der asymptomatischen Ereignisse beim Knie höher.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Dr. Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ):

Eine kurze Ergänzung: Ich hatte die Zahlen vorhin schon einmal genannt. Die gescreenten tiefen Venenthrombosen, die symptomatisch wurden, waren bei Kniegelenkersatz unter 5 Prozent und bei Hüftgelenkersatz unter 10 Prozent.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Ist die Frage damit beantwortet, Frau Haas?

Frau Dr. Haas:

Nein. Meinen Sie mit „die gescreenten, die symptomatisch wurden“ die, die eine Lungenembolie entwickelt haben? Meine Frage war: Wir haben die Gruppen Knie und Hüfte. Wir haben die Kategorien symptomatisch und asymptomatisch. Das ist eine 4-Felder-Tafel. Ich wollte eigentlich nur diese vier Zahlen.

Herr Dr. Wille (AkdÄ):

Vielleicht habe ich mich schlecht ausgedrückt; da haben Sie recht. Ich habe einfach nur das Verhältnis darstellen wollen zwischen denen, die im Screening gefunden worden sind, also die asymptomatischen, im Vergleich zu denen, die symptomatisch festgestellt worden sind. Da war das Verhältnis 1 zu 10 bzw. 1 zu 20.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gibt es weitere Ergänzungen oder Fragen? – Frau Teupen, Sie hatten Ihre Frage vorhin zurückgestellt.

Frau Teupen:

Könnten Sie begründen, warum Sie in der Studie keine Daten zur Lebensqualität erhoben haben? Vielleicht können Sie das in einem Satz darstellen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Pfeil.

Herr Pfeil (Bristol-Myers Squibb):

Ich denke, dass eine Lebensqualitätserhebung in diesem Studiendesign eigentlich nicht notwendig ist. Wenn wir Lebensqualität in dem Setting von Patienten, die gerade eine Hüftgelenkoperation oder Kniegelenkersatzoperation hatten, erheben würden, würden wir ja primär die Lebensqualität aufgrund dieser Operation messen. Unsere Maßnahme soll aber prophylaktisch etwas verhindern. Wir würden also einen Unterschied der Lebensqualität in Bezug auf unsere Maßnahme, unsere Prophylaxe, letzten Endes nur dann messen, wenn ein Endpunkt eintritt, das heißt, auf Basis der Ereignisse, die wir als Endpunkte definiert haben, wäre eine Lebensqualitätsverschlechterung bei den Patienten eine asymptomatische oder symptomatische tiefe Venenthrombose oder eine Lungenembolie. Da reicht aus unserer Sicht das Ereignis selbst aus. Ich glaube, wenn man die Lebensqualität messen würde, würde das bei einem Gros der Patienten in der Tat doch eher die aktuelle Situation des einzelnen Patienten widerspiegeln.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. Das ist beantwortet.

Wir haben jetzt die drei Punkte durchdiskutiert. Nach unserer Gliederung geht es jetzt weiter mit Punkt 3:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Von der AkdÄ habe ich dazu schon eine Aussage bekommen. Wollen Sie dazu noch einmal etwas sagen, Herr Krekler, wie Sie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens abschließend sehen würden? Sie müssen hier nicht alles wiederholen. Es ist ja alles hinreichend schriftlich vorgetragen. Ich frage das jetzt nur, damit mir nicht hinterher vorgeworfen wird, ich hätte das nicht gefragt und deshalb hätte keiner eine Antwort gegeben. Meine Frage ist, ob Sie dazu ergänzend noch etwas sagen wollen. Sie müssen das nicht tun. Sie können auch sagen: Das haben wir alles schriftlich vorgetragen.

Herr Neugebauer hatte ja eingangs gesagt: Wir wollen diese drei Punkte diskutieren. Diese haben wir jetzt diskutiert. Wenn Sie jetzt sagen: Im Weiteren verweisen wir auf das Schriftliche, was Sie ja getan haben, dann haben wir damit die Unterlagen, die wir für die Entscheidung brauchen, komplett, es sei denn, es kommen jetzt noch von unserer Seite Fragen. Ich werde nachher noch nach der Anzahl der Patienten und nach den Kosten fragen. – Herr Müller, Sie haben noch eine Frage.

Herr Müller:

Wir haben bisher noch nicht über die Heparin-induzierte Thrombozytopenie gesprochen. Das IQWiG zieht das ja nicht heran, weil Sie dazu im Dossier keine Daten aufbereitet haben. Ich würde ganz gern noch hören, wie die AkdÄ das im Vergleich zu den niedermolekularen Heparinen einschätzt. Das Unternehmen gibt ja hier die Größenordnung von 0,5 bis 0,05 Prozent an. Das sind sicherlich Ereignisse, die man in diesen Studien jetzt nicht sieht. Können Sie und vielleicht auch der Hersteller von Enoxaparin dazu noch einmal Stellung nehmen und sagen, ob es da aktuelle Zahlen gibt?

Herr Dr. Wille (AkdÄ):

Es gibt natürlich die Heparin-induzierten Thrombozytopenien. Diese sind bei chirurgischen Patienten häufiger als bei nichtchirurgischen Patienten. Diese Zahlen waren sehr viel höher bei den nichtfraktionierten Heparinen, nämlich etwa zehnfach höher. Mir scheinen die Prozentangaben zwischen 0,5 und 0,05, die gemacht worden sind, plausibel. Ich habe Zahlen um 0,1 Prozent im Kopf. Also: mengenmäßig sehr gering, unter den unfraktionierten Heparinen früher sehr viel höher. Aber mir scheint die Bedeutung dieser Heparin-induzierten Thrombozytopenien unter den fraktionierten Heparinen in letzter Zeit eher rückläufig zu sein, aus welchen Gründen auch immer. Ich weiß es nicht genau. Das kann man zumindest Publikationen und Auswertungen so entnehmen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Haas.

Frau Dr. Haas:

Können wir an der Stelle noch einmal ein bisschen genauer sagen, ob wir von HIT-1 und HIT-2 oder nur von HIT-2 reden? Denn das ist ja klinisch ein essenzieller Unterschied. Mich würden hier die HIT-1 überhaupt nicht interessieren.

Herr Dr. Wille (AkdÄ):

Meine Ausführungen bezogen sich nur auf HIT-2. HIT-1 interessiert tatsächlich nicht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Haas.

Frau Dr. Haas:

Gestatten Sie mir noch eine Frage zur Lebensqualität und Lungenarterienembolie, auch wenn ich damit einen Punkt zurückgehe?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Bitte.

Frau Dr. Haas:

Die Lungenarterienembolie kann ja, wie gesagt, auch ein sehr leichtes Ereignis sein. Das kann schon ein leichtes Hüsteln sein. Wenn irgendjemand aufmerksam ist und sagt, dahinter könne eine Lungenarterienembolie stecken, dann erhalten Sie die Diagnostik aufgrund dieses Verdachts, der durch ein Hüsteln ausgelöst wird, und haben die Diagnose Lungenarterienembolie dokumentiert. Es ist aber ein riesiger Unterschied, was die Lebensqualität betrifft, ob sich ein anderer Patient mit dieser Diagnose plötzlich auf der Intensivstation in lebensbedrohlicher Situation nach Lyse wiederfindet. Haben Sie zwischen der einen Lungenarterienembolie und der anderen und allen Stufen dazwischen differenziert? Wie haben Sie das dargestellt? Oder ist das nur eine Ja/Nein-Dokumentation?

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers Squibb):

Das ist eine Ja/Nein-Einschätzung.

Frau Dr. Haas:

Wenn Sie Ja/Nein als Entscheidungsebene haben, gestatten Sie mir die kritische Frage: Wie verträgt sich das mit Ihrer Aussage vor gerade einmal fünf Minuten, die Tatsache, dass eine Lungenembolie aufgetreten ist, sei Ereignis genug, um die Lebensqualität abzubilden? Dazwischen liegen doch Welten, was die Lebensqualität betrifft.

Herr Pfeil (Bristol-Myers Squibb):

Absolut; da haben Sie recht. In unseren Studien sind Lungenembolien in der Tat als Ja/Nein-Ergebnis dargestellt, allerdings adjudiziert; das muss man dazusagen. In meinen Ausführungen vorhin habe ich nur gesagt, dass man im Prinzip für das Gesamtkollektiv – man beobachtet ja auf der einen Seite die mit Enoxaparin behandelten Patienten und auf der anderen Seite die mit Apixaban behandelten Patienten – keine großen Unterschiede in der Lebensqualität feststellen kann. Die Lebensqualität dieser Patienten wird vermutlich mehr durch die Situation, in der sie sich befinden, beeinträchtigt, nämlich durch die Kniegelenk- oder Hüftgelenkersatzoperation, sodass sich die Unterschiede in der Lebensqualität, die sich durch ein so seltenes Ereignis wie eine Lungenembolie, zudem in der Schwere, wie Sie sie hier gerade beschrieben haben, ergeben, wahrscheinlich nicht auf das Gesamtkollektiv auswirken. Deswegen sehe ich eher keine Notwendigkeit, in diesen Studien eine Lebensqualitätserfassung durchzuführen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke schön. – Frau Haas noch einmal.

Frau Dr. Haas:

Wenn Sie den Schweregrad der Lungenembolien erfasst hätten, würde ich Ihnen vielleicht in dem letztgenannten Punkt sogar recht geben. Da Sie aber diese differenzielle Betrachtung, über Anlass der Operation, Prophylaxe und Therapie hinausgehende Unterschiede festzumachen, gar nicht erst vorgenommen haben, empfinde ich das, was Sie gerade dargestellt haben, als vermessen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. Das muss jetzt nicht beantwortet werden. Das ist ja eine Wertung. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Ich will noch eine kurze Anmerkung zur Häufigkeit der HIT-2 und der Entdeckung in den Studien machen. Herr Müller hatte eben gesagt, man können das angesichts der Häufigkeit in den Studien wahrscheinlich nicht entdecken können. Wir bewegen uns natürlich bei den symptomatischen Thrombosen auch nicht in anderen Häufigkeiten; sie liegen auch zwischen 0,1 und 0,5 Prozent. Vielleicht hilft es, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse insgesamt anzuschauen. Darunter fallen ja die tiefen Beinvenenthrombosen, die Lungenembolien, die Todesfälle und auch die HIT. Da gibt es in beiden Studien zwischen den Behandlungen keinen Unterschied.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Jetzt noch einmal Herr Neugebauer abschließend zu diesem Komplex, einschließlich Zusatznutzen.

Herr Dr. Neugebauer(Bristol-Myers Squibb):

Ich glaube, wir brauchen jetzt zu diesem Punkt nichts mehr zu ergänzen. Wir haben das ausreichend diskutiert. Sie sind auf die Punkte eingegangen. Die Standpunkte und die Argumente sind ausgetauscht. Wir haben nichts mehr zu ergänzen. Sie können also zum nächsten Punkt überleiten. Dabei geht es um die epidemiologischen Daten, die Patientendaten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. – Dann kommen wir zu Punkt 4:

Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

Gibt es dazu Ausführungen? – Herr Pfeil.

Herr Pfeil (Bristol-Myers Squibb):

Der Dossierbewertung des IQWiG konnten wir entnehmen, dass unsere Angaben und die Angaben des IQWiG im Prinzip gar nicht so weit auseinanderliegen. Ich denke, wir müssen darüber nicht sehr lange sprechen. Es gibt zwei Quellen, die sowohl in der IQWiG-Dossierbewertung als auch in unserem Dossier herangezogen werden, nämlich zum einen die Qualitätsdokumentation des AQUA und zum Zweiten die BARMER-GEK-Daten. Wir haben uns aus Qualitätssicherungsgründen mehr auf die AQUA-Daten fokussiert, die ja quasi eine Vollerhebung aller Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen enthalten. Dementsprechend würden wir sagen, dass die etwas höheren Daten, die auf Basis einer Hochrechnung der BARMER-GEK-Daten ermittelt wurden, eher unsicher sind. Aber das sagt auch das IQWiG in seiner Dossierbewertung. Insofern liegen wir da, glaube ich, gar nicht sehr weit auseinander.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Gibt es dazu noch Ausführungen? – Frau Haas.

Frau Dr. Haas:

Liege ich richtig mit der Annahme, dass die von Ihnen eben genannte Quelle AQUA-Institut und QS-Analysen letztlich die 21er-Daten des InEK sind? AQUA erhebt ja gar keine Daten. Insofern kann das keine Quelle sein. Ich vermute, Quelle könnte entweder das Statistische Bundesamt sein, das diese Dinge auch mit erfasst, oder aber – das halte ich für wahrscheinlicher – der 21er-Datensatz.

Herr Pfeil (Bristol-Myers Squibb):

Ich kann das leider nicht bestätigen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Wenn es keine weiteren Fragen zum Punkt „Anzahl der Patienten“ gibt, kommen wir jetzt zu Punkt 5:

Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gibt es hierzu von unserer Seite Fragen? – Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Ich habe die DRG-Daten alters- und geschlechtsbezogen ausgewertet. Ich weiß gar nicht, wie Sie auf so hohe Reha-Zahlen des Rentenversicherungsträgers kommen, schon allein aus der Altersstaffelung heraus.

Herr Pfeil (Bristol-Myers Squibb):

Dazu kurz eine Rückfrage: Heißt „hohe Zahlen“, wir nehmen aus Ihrer Sicht viel zu hohe Zahlen in Bezug auf die stationäre Rehabilitation an?

Frau Dr. Grell:

Als Leistung des RV-Trägers.

Herr Pfeil (Bristol-Myers Squibb):

Wir haben im Dossier versucht, eine Hochrechnung aus den Daten zu machen, die uns zur Verfügung standen. Ja, ich glaube, dass man da durchaus unterschiedlicher Meinung sein kann. Aber aus unserer Sicht haben die Daten eben nicht mehr hergegeben als die Annahmen, die wir dort getroffen haben.

Haben Sie bessere Daten oder eine andere Quelle, die Sie uns geben oder die Sie zitieren könnten?

Frau Dr. Grell:

Es kann sich ja jeder die Daten zu den DRGs anschauen sowie die Altersstaffelung und die Genderstaffelung. Obwohl es dort keine Differenzierung nach elektiv oder nichtelektiv gibt, erscheint es wenig plausibel, hier von 10 Prozent auszugehen.

Herr Dr. Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):

Ich nehme den Hinweis gerne mit, Frau Grell. Dazu müsste man wissen, was bei Ihrer Auswertung herausgekommen ist. Dann können wir uns das gerne noch einmal anschauen. Ich kenne diese Zahlen jetzt nicht, sondern nur die, die wir bewertet haben. Sollte es da eine Abweichung geben, nehmen wir sie gerne mit auf. Wir können uns das gerne noch einmal anschauen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gibt es weitere Ausführungen oder Fragen? – Herr Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ):

Zum Punkt Therapiekosten noch eine Frage mit Blick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie: Ich habe überhaupt nichts dagegen und halte es auch für gut begründet, dass man Enoxaparin gewählt hat. Meine Frage ist: Wäre nicht ein indirekter Vergleich mit den anderen beiden oralen Antikoagulanzen, die in den gleichen Indikationen seit 2008 zugelassen sind, sinnvoll gewesen? Ich erwähne das deshalb im Rahmen der Kosten, weil sie, wenn man die Tagestherapiekosten im ambulanten Bereich betrachtet, im Vergleich zu Apixaban – zumindest zum derzeitigen Stand – nur halb so viel kosten. Das ist eine einfache Frage. Ich weiß natürlich um die Problematik von indirekten Vergleichen, Beweiskraft usw. Aber wäre das nicht sinnvoll gewesen? Im niedergelassenen Bereich stellt sich häufig nicht die Frage: fraktioniertes Heparin oder Apixaban, sondern häufiger die Frage: Welches der neueren verfügbaren und oral anzuwendenden soll ich denn nun einsetzen?

Herr Pfeil (Bristol-Myers Squibb):

Herr Dr. Wille, ich halte das für eine sehr interessante Fragestellung. Wir haben vom G-BA die Vorgabe bekommen, unser Produkt mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zu vergleichen. Das haben wir auch getan. Dementsprechend findet sich dort auch kein indirekter Vergleich mit anderen neuen Antikoagulanzen. Ich denke, das wird in Zukunft sicherlich anders gesehen werden.

Zu Ihrem Hinweis zu den Therapiekosten: Zum Zeitpunkt der Inverkehrbringung unseres Produkts Eliquis® lagen dessen Tagestherapiekosten in einem ähnlichen Bereich wie die der neuen oralen Antikoagulanzen. Da hat sich auf Basis der Mitbewerber einiges getan, vor allen Dingen im Zusammenhang mit der Erteilung einer weiteren Indikation. Wir sehen allerdings, dass wir unser Produkt mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zu vergleichen haben, die im Übrigen ja auch in etwa unserem Preisniveau entspricht. Das Ziel dieses Verfahrens ist ja letzten Endes auch die Verhandlung bzw. Festlegung eines Preises. Dem wollen wir uns ja auch unterziehen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Wille noch einmal.

Herr Dr. Wille (AkdÄ):

Noch eine kurze Bemerkung: Ich habe überhaupt nichts gegen einen Vergleich mit Enoxaparin als zweckmäßiger Vergleichstherapie. Durch die Indikationserweiterung bei den anderen neuen oralen Antikoagulanzen gibt es – zumindest im Moment – aber einen deutlichen Preisunterschied. Ich will das nur in den Raum werfen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Das ist eine Information an diejenigen, die verhandeln, und an die, die eventuell mit Hinweisen auf Wirtschaftlichkeitsfragen reagieren. Aber es dürfte klar sein, dass wir das bei der Bewertung jetzt nicht berücksichtigen können. – Herr Neugebauer.

Herr Dr. Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):

Dazu noch eine kurze Bemerkung, Herr Dr. Wille. Es mag sein – Herr Pfeil hat es gerade noch einmal ausgeführt –, dass sich in dem Umfeld viel getan hat. Aber letztendlich sitzen wir hier heute in dem Verfahren, um uns noch einmal die Bewertung anzuschauen. Der gesamte Prozess sieht ja vor, dass nach diesem Verfahren final die Preisverhandlung stattfindet. In dem Zusammenhang ist der Hinweis von Herrn Dr. Hess zu verstehen, dass wir uns dem dann in der Preisverhandlung stellen müssen. Von daher ist das, denke ich, nicht Bestandteil des heutigen Verfahrens.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Das ist richtig. – Herr Pfannkuche.

Herr Pfannkuche:

Das hat sich gerade erledigt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Das hat sich erledigt. Danke.

Wenn jetzt niemand mehr die Hand hebt, dann bedanke ich mich bei Ihnen für diese Diskussion und für Ihr Erscheinen. Sie wissen, dass wir jetzt weiter verhandeln werden und eine Entscheidung vorbereiten werden. Das dauert eine Weile; die Sitzung wird etwa im Juli sein. Alles Gute!

Herr Dr. Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):

Wenn ich das noch kurz sagen darf: Vielen Dank, Herr Dr. Hess, für die freundliche Atmosphäre und den offenen und konstruktiven Dialog. Zumindest haben wir das so wahrgenommen. Wir haben unterschiedliche Meinungen. Sie haben unsere Argumente heute gehört. Ich würde mich freuen, wenn diese in Ihre Bewertung mit einfließen. Vielen Dank noch einmal.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Das ist alles wortwörtlich protokolliert. – Auf Wiedersehen!

(Schluss der Anhörung: 11.25 Uhr)

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abteilung Fachberatung Medizin

**Recherche zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach
§35a SGB V
Vorgang: VTE (B-009)**

Stand: 06.05.2011

Relevante Arzneimittelgruppen zu denen Literaturquellen gefunden wurden:

- Direkte Thrombininhibitoren: Ximelagatran, Dabigatran etexilate, Desirudin (Salazar et al., 2010 **(Cochrane Review)**; Wolowacz et al., 2009; Ndegwa et al., 2009; Yoshida et al., 2006)
- Heparine: Niedermolekulare Heparine (*Enoxaparin*), Unfraktioniertes Heparin, Heparinoide (Turun et al., 2011; Salazar et al., 2010 **(Cochrane Review)**; Wolowacz et al., 2009; Ndegwa et al., 2009; Mismetti et al., 2004*; Handoll et al., 2002 **(Cochrane Review)**; Koch et al., 2001*; Ferriols-Lisart et al., 2002*; Martel et al., 2005*; Howard et al., 1998*)
- Faktor Xa Inhibitoren: Rivaroxaban, Fondaparinux (Turun et al., 2011; Cao et al., 2010; Ndegwa et al., 2009; Turpie et al., 2002*)
- Vitamin K-Antagonisten: Warfarin (Salazar et al., 2010 **(Cochrane Review)**; Yoshida et al., 2006; Mismetti et al., 2004*; Howard et al., 1998*)

Zusätzlich geben die identifizierten Leitlinien eine Empfehlung zu allen Arzneimittelgruppen.

*= Zusätzliche aufgenommene Literaturquellen (Handrecherche) aus den identifizierten Reviews der systematischen Literaturrecherche

Glossar:

- DTI direkte Thrombininhibitoren
- ASS Aspirin
- NMH niedermolekulare Heparine
- UFH unfraktioniertes Heparin
- VTE venöse Thromboembolie
- TVT tiefe Venenthrombose
- LE Lungenembolie
- TKR/THR Total knee replacement/ Total hip replacement (deutsch= Knie-oder Hüftersatzoperation)
- GCS graduated compression stockings (deutsch= abgestufte Kompressions-Strümpfe)
- PTS postthrombotisches Syndrom
- VKA Vitamin-K Antagonisten
- HIT Heparin-induzierte-Thrombozytopenie (Thrombozytopenie=„Mangel an Thrombozyten (Blutplättchen) im Blut“)

Übersicht der Literaturquellen zu den verglichenen AM-Gruppen:

vs.	Direkte Thrombininhibitoren	Niedermolekulare Heparine	Unfraktionierte Heparine	Faktor Xa-Inhibitoren	Vitamin-K-Antagonisten	(Heparinoide)
Direkte Thrombininhibitoren		<ul style="list-style-type: none"> • Wolowacz 2009 • Ndegwa 2009 			<ul style="list-style-type: none"> • Salazar 2010 	
Niedermolekulare Heparine		<ul style="list-style-type: none"> • Dranitsaris 2011 (ind. Vgl) 	<ul style="list-style-type: none"> • Handoll 2002 • Ferriols-Lisart 2002 • Koch 2001 • Martel 2005 • Howard und Aaron 			

			1998			
Unfraktionierte Heparine						
Faktor Xa-Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> • Trkulja 2010 (ind. Vgl.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Turun 2011 • Cao 2010 • Ndeuga 2009 • Turpie 2001 • Nijkeuter 2004 • Mellilo 2010 				
Vitamin-K-Antagonisten		<ul style="list-style-type: none"> • Mismetti 2004 • Howard 1998 	<ul style="list-style-type: none"> • Mismetti 2004 			
(Heparinoide)					<ul style="list-style-type: none"> • Mismetti 2004 	
Leitlinien geben eine Empfehlung zu allen AM-Gruppen ab						

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „venöse Thromboembolie“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2005-2011 eingeschränkt und die Recherche am 31.03.2011 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 59 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 13 Quellen eingeschlossen. Durch die Handsuche wurden ergänzend sieben ältere systematische Reviews von besonderer Bedeutung in die Evidenz-Übersicht eingeschlossen. Insgesamt wurden 20 Quellen eingeschlossen und in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

Heparine

Cochrane Reviews	
Handoll et al. 2002	<p>Meta-Analyse auf Basis einer systematischen Literatursuche bis 2002</p> <ul style="list-style-type: none">• Studienqualität anhand der üblichen Parameter (z.B. Verblindung, Randomisierung, etc.) gewertet.• 31 RCTs / Quasi-RCTs wurden eingeschlossen<ul style="list-style-type: none">- Heparin vs. Placebo/Kontrolle: 5 Studien von guter Qualität.- NMH vs. UFH: 3 Studien von guter Qualität (Studieninterne Bewertung der Autoren).- Mechan. vs. Kontrolle : 2 Studien von guter Qualität <p><u>Interventionen:</u> NMH, UFH, mechan. Methoden (Kompressionstrümpfe, <u>arteriovenöse</u> Fußpumpe)</p> <p><u>Komparator:</u> Placebo, Keine Behandlung (Kontrolle) oder Interventionen gegeneinander</p> <p>Endpunkte: TVT; LE; Mortalität (während Behandlung/bis zu 6 Monate danach); Komplikationen während der Behandlung (Blutungen, Wundhämatome-oder Infektion und andere Nebenwirkungen); systemische Komplikationen (z.B. Hirnschlag); Entwicklung PTS; Krankenhausaufenthaltsdauer</p> <p>Hauptergebnisse:</p> <p><u>Heparine vs. Kontrolle/Placebo (basierend auf 15 Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none">○ Heparine (NMH und UFH) zeigten einen stat. sig. Vorteil hinsichtlich der Inzidenz aller TVTs (proximal und distal) (Heparin: 124/474 (26%) vs. Kontrolle/Placebo 219/519 (42%); RR: 0.60; 95% CI: 0.50 - 0.71)○ Auch in der separaten Analyse zur Inzidenz proximaler und distaler TVTs, zeigten die Heparine einen stat. signifikanten Vorteil (proximale TVT: RR: 0.45; KI: 0.28; 0.73 I²= 39% / distale TVT: RR: 0.65; KI: 0.47, 0.89 I²= 24%)○ Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen Heparine und Kontrolle/Placebo bezüglich: Inzidenz von LE, Mortalität, Blutungen & andere Komplikationen <p>→ Schlechte Qualität der Auswertungen bezüglich Blutungen und anderen Nebenwirkungen (Studieninterne Bewertung der Autoren)</p> <p>→ Zu PTS und Krankenhausaufenthalt wurde keine Analyse gemacht, da keine ausreichenden Daten vorlagen (Studieninterne Bewertung der Autoren)</p> <p><u>Mechan. Methoden vs. Kontrolle (basierend auf 5 Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Mechan. Methoden zeigten eine stat. sig. Reduktion hinsichtlich der Inzidenz von

	<p>TVTs (proximal, distal) gegenüber keiner Behandlung (16/221 (7%) vs. 52/229 (22%); RR 0.31; 95%KI 0.19 - 0.51)</p> <ul style="list-style-type: none"> • LE (nicht tödliche und tödliche) traten stat. sig. seltener bei Patienten unter mechan. Behandlung auf (5/238 (2.1%) vs. 16/249 (6.4%); RR 0.40; 95%KI 0.17 0.96). <ul style="list-style-type: none"> - Nicht tödliche LE waren nur in einer Studie berichtet (keine Analyse); Analyse zu nur tödlichen LE (in allen Studien berichtet) keine stat. sign. Reduktion unter mechan. Methoden vs. Keiner Behandlung. ○ Kein stat. sign. Unterschied zwischen mechan. Methoden und Kontrolle hinsichtlich Mortalität, sowie Blutungen und anderen Nebenwirkungen <p>→ ungenügend Daten vorhanden um eine Aussage zu der Krankenhausaufenthaltsdauer zu machen (Studieninterne Bewertung der Autoren)</p> <p><u>NMH vs. UFH (basierend auf 5 Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Es zeigte sich ein stat. sign. Unterschied zugunsten NMH hinsichtlich TVTs (proximal/distal) bei hoher Heterogenität (47/252 (19%) vs. 64/227 (28%); RR 0.67; 95%KI 0.48 - 0.94; I² =63%) <ul style="list-style-type: none"> - Bei der eingeschränkten Analyse zu den drei Studien mit guter Qualität, wurde kein stat. sign. Unterschied mehr gefunden; kein stat. sign. Unterschied zwischen NMH vs. UFH bei nur proximaler oder nur distaler TVT-Rate. ○ Kein stat. sign. Unterschied zwischen NMH und UFH hinsichtlich Mortalität, LE, Blutungen und anderen Nebenwirkungen <p><u>Heparin vs. Mechan. Methoden (basierend auf 2 Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine sig. Unterschiede zwischen Heparine und mechan. Methoden hinsichtlich TVTs, LEs, Mortalität, Blutungen und anderen Nebenwirkungen <p><u>Anmerkung der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Review nur Patienten die sich einer Knieersatzoperation unterziehen. • Teils schlechte Studienqualität (unzureichende Auswertung der Daten, kleine N, etc.), dadurch sind Schlussfolgerungen kritisch zu sehen konnten teilweise nicht gezogen werden. • Nur zwei Studien waren dazu vorhanden und nur mit NMH.
Systematische Reviews/HTA	
<p>Koch et al. 2001</p> <p>NMH vs. UFH</p>	<p>Meta-Analyse basierend auf Patientendaten</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es wurden nur doppel-blinde RCTs einbezogen, die in einer vorher publizierten Meta-Analyse eingeschlossen wurden (neu durchgeführte Studien wurden ausgeschlossen) <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Primärer Wirksamkeitse</i>ndpunkt: Inzidenz aller TVTs • <i>Primärer Sicherheitse</i>ndpunkt: Wundhämato<u>me</u> • <i>Sekundäre Endpunkte</i>: Distale und proximale TVTs; LE; Mortalität; intra- und postoperative Blutungen die zu einer Transfusion führen <p>Hauptergebnisse (basierend auf 5 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trend zu einer reduzierten Gesamt-TVT-Rate und Hämatomen zugunsten NMH im Vergleich zu UFH (nicht statistisch signifikant) • Stat. sig. Unterschied hinsichtlich proximaler TVTs zugunsten der NMH im Vergleich zu UFH bei hoher Heterogenität (OR: 0.46; CI: 0.28-0.74;p=.002; I²=50%) • Kein stat. sig. Unterschied zwischen NMH und UFH hinsichtlich LE (aber Trend

	<p>zugunsten NMH; $p=.08$; $I^2=23\%$) und Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> Kein stat. sig. Unterschied zwischen NMH und UFH hinsichtlich Blutungsereignisse bei teils hoher Heterogenität (intraoperative Blutungen $I^2=94\%$; postoperative Blutungen $I^2=35\%$) <p><u>Anmerkung der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Studien beziehen sich sowohl auf allgemeine Operationen als auch auf orthopädische Operationen. Hier Ergebnisse zu orthopädischen Operationen angegeben.
<p>Martel et al. 2005</p> <p>NMH vs. UFH</p>	<p>Meta-Analyse auf Basis einer system. Literaturrecherche in MEDLINE zwischen 1984-2004).</p> <ul style="list-style-type: none"> Insgesamt wurden 15 Studien zu HIT/Thrombozytopenie eingeschlossen. Drei Analysen: (1) RCTs mit Endpunkt HIT; (2) nicht random. prospektive Studien mit Endpunkt HIT; (3) Alle 15 Studien mit Endpunkt Thrombozytopenie. <p>Hauptergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Primärer Endpunkt (Inzidenz von HIT):</u> <ul style="list-style-type: none"> Ein stat. sig. Unterschied zugunsten der NMH-Prophylaxe gegenüber UFH (<u>Analyse 1:</u> OR: 0.10;KI:0.01-0.82;$p=.03$ / <u>Analyse 2:</u> OR:0.10;KI:0.03-0.33;$p<.001$). Bei der Kombination der Studien aus Analyse 1 und 2, zeigte sich ein geringeres absolutes HIT-Risiko unter der NMH-Prophylaxe gegenüber UFH (NMH: AR: 0.2%;KI:0.1%-0.4% vs. UFH: AR: 2.6%;KI:1.5%-3.8%). <u>Sekundärer Endpunkt (Inzidenz Thrombozytopenie):</u> <ul style="list-style-type: none"> Trend (nicht stat. signifikant) zugunsten der Prophylaxe mit NMH gegenüber UFH (Analyse 3). <p><u>Anmerkung der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Limitation ist der Mangel an RCTs (hier nur 2 RCTs eingeschlossen), es wurden nicht rand. prospektive Studien mit eingeschlossen um eine bessere Ergebniseinschätzung zu erzielen. NMH und UFH wurden hier postoperativ gegeben.
<p>Ferriols-Lisart et al. 2002</p> <p>NMH vs. UFH</p>	<p>Meta-Analyse auf Basis einer system. Literaturrecherche zwischen 1988-1998</p> <ul style="list-style-type: none"> Studienqualität wurde anhand der üblichen Parameter gewertet (Verblindung, Randomisierung, etc.). 22 Studien wurden eingeschlossen; 6 von schlechter Qualität vs. 16 von guter Qualität (Studieninterne Bewertung durch Autoren). <p><u>Vergleichende NMH in der Hauptanalyse waren:</u> Enoxaparin, Dalteparin, Nadroparin, Certoparin, Parnaparin, Bemiparin (nicht zugelassen)</p> <p>Es wurden zwei Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Primäre Analyse:</u> Alle Patienten die sich einer Operation unterziehen und von denen ein Venogram vorhanden war <u>ITT Analyse:</u> alle randomisierten Patienten

	<p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Wirksamkeitsendpunkte:</i> Inzidenz TVTs und LEs • <i>Sicherheitsendpunkt:</i> Wundhämatome <p>Hauptergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unter den NMH zeigte nur Enoxaparin (bei ITT-Analyse und Venogram- Analyse) einen stat. sig. Vorteil gegenüber UFH hinsichtlich der Inzidenz von TVTs (ITT: OR: 0.71;KI:0.57-0.89 / Venogram: OR: 0.69;KI:0.55-0.87). • Unter den NMH zeigte nur Nadroparin eine stat. sign. Reduktion der Inzidenz von LEs gegenüber UFH (OR: 0.24; 95% KI = 0.05-0.94). • Keine stat. Unterschiede hinsichtlich Wundhämatome zwischen NMH und UFH. <p><u>Anmerkung der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • In drei Studien wurde NMH (Enoxaparin) postoperativ gegeben. • Aussage zu Nadroparin basiert auf 2 Studien
<p>Howard und Aaron 1998</p> <p>NMH vs. UFH oder Warfarin</p>	<p>Meta-Analyse auf Basis einer system. Literaturrecherche (Medline, Embase) 1986-1997 (nur RCTs zur TKR eingeschlossen, Verblindung nicht erforderlich). 10 RCTs in die Bewertung eingeschlossen.</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Primäre Endpunkte:</i> Gesamt- TVT-Rate; proximale TVTs • <i>Sekundäre Endpunkte:</i> LE; Mortalität; Blutungen <p>Hauptergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überlegenheit von NMH bei der Anzahl aller TVTs im Vergleich zu Warfarin (RR=0,71, KI: 0,64-0,80) und zu UFH (RR=0,76, KI: 0,60-0,95). • Überlegenheit von NMH bei der Anzahl der proximalen TVTs im Vergleich zu UFH (RR=0,32, KI: 0,13-0,8). Erreicht nicht die stat. Signifikanz im Vergleich zu Warfarin (RR=0,67, KI: 0,43-1,04). • Kein signifikanter Vorteil von NMH vs. aktive Vergleichstherapie (UFH oder Warfarin) in der Anzahl von LE (RR=0,55, KI: 0,20-1,57). • Keine Angaben zu stat. sig. Differenzen bei Blutungen oder Mortalität.

Direkte Thrombininhibitoren



<p>Salazar et al. 2010</p> <p>DTI's vs. VKA's & DTI's vs. NMH</p> <p>→ DTIs hier: Ximelagatran, Dabigatran und Desirudin</p> <p>→ VKAs hier: Warfarin</p>	<p>Meta-Analyse auf Basis einer system. Literatursuche bis März 2010</p> <ul style="list-style-type: none"> Eingeschlossen wurden 14 RCTs bei großem N (> 20,000) Methodologische Qualität der Studien wurde anhand der üblichen Parameter (z.B. Verblindung, Randomisierung etc.) gewertet. Die meisten Studien zeigten eine akzeptable Qualität (nicht weiter erläutert). Der Autor verweist auf das Fehlen einer expliziten ITT-Analyse in allen Studien (Studieninterne Bewertung der Autoren) <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeitsendpunkte: VTE-Ereignisse (TVTs, LEs); Mortalität durch VTE <ul style="list-style-type: none"> Unterteilung nach: (1) bedeutsamen VTE-Ereignissen (proximale TVT+LE+ unerklärter Tod); (2) symptomatische VTE-Ereignisse und (3) Gesamt-VTE-Rate (bedeutsame VTE-Ereignisse + distale TVTs) Sicherheitsendpunkte: Blutungsereignisse; Mortalität durch Blutungen; Lebererkrankungen; Blutverlust <ul style="list-style-type: none"> Blutungen unterteilt in: (1) bedeutsame Blutungsereignisse; (2) Gesamt-Blutungsereignisse <p>→ Durch validierte Methoden wie z.B: Phlebographie, Sonographie für TVTs; Angiographie für LE</p> <p>Hauptergebnisse</p> <p><u>Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kein stat. sig. Unterschied hinsichtlich der Gesamt-VTE-Rate zwischen DTIs und NMH; stat. sig. Unterschied zugunsten DTIs vs. VKAs (OR 0.68; 95% KI 0.59 - 0.78; I²=0%) Kein stat. sig. Unterschied hinsichtlich bedeutsamer VTE- Ereignisse zwischen: <ul style="list-style-type: none"> - DTIs vs. NMH, bei hoher Heterogenität (I²= 46%) - DTIs vs. VKAs (I²=0) Keine stat. Unterschiede zwischen DTIs und NMH oder VKAs hinsichtlich sympt. VTE-Ereignisse. <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Es traten numerisch (nicht stat. signifikant) mehr bedeutsame Blutungen und Gesamt-Blutungsereignisse unter den DTIs im Vergleich zu sowohl NMH als auch VKAs auf. Es traten numerisch (nicht stat. signifikant) mehr Todesfälle** unter DTIs im Vergleich zu sowohl NMH als auch zu VKAs auf <ul style="list-style-type: none"> Ereignisse in der Nachbeobachtungszeit (4-6 Wochen) berücksichtigt: Stat. sign. Mehr Todesfälle unter DTIs gegenüber NMH (OR:2.06; 95%KI: 1.10 - 3.87); dies war nicht der Fall bei DTIs vs. VKAs. <p><u>Anmerkungen der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Teils hohe Variabilität der Studien (demographische Eigenschaften, Dosierungen, Operationstyp, Beginn und Dauer der Therapie, etc.) und Methodologische Unterschiede (ITT Analyse, Verblindung, etc.) Mehr Studien zu DTIs erforderlich, vor allem zu Dabigatran vs. NMH oder Dabigatran
--	--

	<p>vs. VKAs.</p> <p>-----</p> <p>** Todesfälle: Eingeteilt in Todesfälle durch VTE-Ereignisse, Blutungen oder durch Behandlung. Keine Unterschiede in diesen Einzelgruppen, daher wurden die alle Todesfälle zu „Tod durch jede Ursache“ zusammengefasst.</p>
Systematische Reviews/HTA	
<p>Wolowacz et al. 2009</p> <p>Dabigatran</p> <p>vs.</p> <p>Enoxaparin</p>	<p>Meta-Analyse der drei vorhandenen Phase III Studien (Nicht-Unterlegenheits-Studien)</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Primärer Endpunkt (Kombinationsendpunkt):</i> Inzidenz VTE & Gesamtmortalität (Gesamt-VTE-Rate (phlebographische oder symp. TVT); symptomatische LE; Tod durch jede Ursache) • <i>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</i> Bedeutsame VTE-Ereignisse & Tod durch VTE (exkl. distale VTE und Tod nicht durch VTE) • <i>Primärer Sicherheitsendpunkt:</i> Blutungsereignisse (bedeutsam, klinische relevant, geringfügig) <p>Hauptergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen Dabigatran und Enoxaparin in den untersuchten Endpunkten bei teils hoher Heterogenität. <p><u>Anmerkungen der Autoren und FMBed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden „klinisch relevante“ und „geringfügige“ Blutungsereignisse kombiniert. • Heterogenität hinsichtlich Design und Verabreichungsform bei Enoxaparin • Primärer Kombierter Endpunkt ist charakterisiert durch hohe Inzidenz an asymptomatischen Thrombosen. • Dosierung, Behandlungsdauer, Beginn der Behandlung unterschiedlich, was die teilweise hohe Heterogenität erklären könnte.

Faktor Xa-Inhibitoren

Systematische Reviews/HTA

	<p>nicht-tödlichen Lungenembolien.</p> <ul style="list-style-type: none"> • RECORD 3 (Riva. vs. Enoxaparin 40 mg; TKR; N= 1702): Stat. signifikanter Vorteil unter Rivaroxaban hinsichtlich der Inzidenz von VTE (79 (9.6%) vs. 166 (18.9%); p<0.001); bedeutsamer VTE (9 (1.0%) vs. 24 (2.6%); p<0.01); kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich proximalen TVT, Gesamtmortalität und nicht-tödlichen Lungenembolien. • RECORD 4 (Riva. vs. Enoxaparin 30 mg; TKR; N= 1924): Stat. signifikanter Vorteil unter Rivaroxaban hinsichtlich der Inzidenz von VTE (67 (6.9%) vs. 97 (10.1%); p<0.0118) und proximalen TVT (3 (0.3) vs. 13 (1.4); p<0.0001); keine Angaben oder Unterschiede hinsichtlich bedeutsamer VTE und Gesamtmortalität. <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich Blutungsereignisse (numerisch höher unter Rivaroxaban) oder den anderen Endpunkten. Weniger Leberwerterhöhungen (ALT > 3) unter Rivaroxaban (keine Signifikanzangabe). <p><u>Anmerkungen Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Studiendesign und Therapiedauer haben möglicherweise die Ergebnisse zugunsten Rivaroxaban beeinflusst. <ul style="list-style-type: none"> - RECORD 2: Testete 5 Wochen Rivaroxaban gegen 2 Wochen Enoxaparin. Seltenerere Ereignisse unter Rivaroxaban eventuell aufgrund der Kurzen Gabe von Enoxaparin erklärbar. - RECORD 3 Knie-OP: Testete mit Enoxaparin 40 mg, welches nicht nachweislich geprüft wurde ob es bei Knieoperationen einen präventiven Effekt hat. - chirurgische Nebenblutungen nicht berücksichtigt bei bedeutsamen Blutungsereignissen. • Enoxaparin wurde in den Studien in der 40 mg Dosierung gegeben, aber auch in der 30 mg Dosierung. • Die vier Phase III Studien in diesem Review, waren auch in den Metaanalysen von Turun et al. (2011) und Cao et al. (2010) enthalten.
<p>Turpie et al. 2002</p> <p>Fondaparinux vs. Enoxaparin</p>	<p>Meta-Analyse von 4 multizentrischen, randomisierten, doppel-blinden Studien</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Primärer Wirksamkeitsempunkt:</i> Inzidenz VTE-Ereignisse (TVT; LE) bis Tag 11 • <i>Sekundäre Wirksamkeitsempunkte:</i> Gesamte,- proximale und distale TVTs; sympt. VTE; LE bis Tag 49 (tödliche; nicht-tödliche) • <i>Primärer Sicherheitsempunkt:</i> Bedeutsame Blutungen (tödliche Blutungen, Blutungen in ein kritisches Organ, Blutungen die zu Re-Operation führen, Blutungen mit Blutungsindex >2) • <i>Sekundäre Sicherheitsempunkte:</i> Mortalität; andere Blutungen; Thrombozytopenie; Transfusionen; Nebenwirkungen <p>Hauptergebnisse:</p> <p><u>Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. sig. Unterschied zugunsten von Fondaparinux gegenüber Enoxaparin hinsichtlich der Inzidenz von VTE-Ereignissen (Odds-Reduktion: 55.2%; KI: 45.8%-63.1%; p<.001)

	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamt-; proximale; distale-TVTs traten im Vergleich zu Enoxaparin weniger häufig unter Fondaparinux auf (keine Signifikanzangabe) • Stat. signifikanter Unterschied zugunsten von Fondaparinux hinsichtlich nur proximaler TVTs (Odds-Reduktion: 57.4%;CI: 35.6%-72.3%). • Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen Fondaparinux und Enoxaparin hinsichtlich sympt. VTE (aber numerisch häufiger unter Fondaparinux 0,6% vs. 0,4% Enoxaparin) und LEs (auch nicht bis Tag 49) <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unter Fondaparinux traten stat. signifikant mehr bedeutsame Blutungen auf im Vergleich zu Enoxaparin (P=.008) <p><u>Anmerkung der Autoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz LE allgemein niedrig (<1% während Behandlung und in follow-up Periode). • Sig. Unterschied der bedeutsamen Blutungen vor allem bestimmt durch Blutungen mit Blutungs-Index >2. • Häufigkeit tödlicher Blutungen, Blutungen in ein kritisches Organ oder Blutungen die zu einer Re-Operation führen zeigten keinen stat. sig. Unterschied zwischen Fondaparinux und Enoxaparin.
<p>Nijkeuter & Huisman 2004</p> <p>Fondaparinux vs. Enoxaparin</p>	<p>Systematische Literaturrecherche zwischen 1966-2004. 10 RCTs wurden in die Bewertung eingeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 RCTs zu VTE-Prophylaxe <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u> Inzidenz VTE (sympt. TVT; sympt. LE; oder beides) • <u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> Gesamt-, proximal-, distale sympt. TVT oder sympt. LE • <u>Primärer Sicherheitsendpunkt:</u> Bedeutsame Blutungen (tödliche Blutungen, Blutungen in einem kritischen Organ, Blutungen die zu einer Re-Operation führen; Blutungsindex > 2). <p>Hauptergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine mehr als 50%-ige relative Risikoreduktion der VTE-Ereignisse unter Fondaparinux gegenüber Enoxaparin (keine Signifikanzangabe) (diese Reduktion vor allem begründet durch eine Reduktion der symptomlosen TVT). • Kein stat. sig. Unterschied zwischen Fondaparinux und Enoxaparin hinsichtlich LEs. • Drei der vier Studien zur VTE-Prophylaxe nach einer Hüft-oder Knieersatzoperation zeigten eine statistisch signifikante Risikoreduktion hinsichtlich der Inzidenz von VTEs: <ul style="list-style-type: none"> - <u>Ephesus Studie (Hüft-OP):</u> Fondaparinux 37/908, 4% vs. Enoxaparin 85/919, 9%; p<.001 - <u>Pentamaks (Knie-OP):</u> Fondaparinux 12,5% vs. Enoxaparin 27,8% ; Risk Reduktion: 55,2% (95%CI: 36.2-70.2%;p<.001) - <u>Penthifra (Hüft-OP):</u> Fondaparinux 8,3% vs. Enoxaparin 19.1%; Risk Reduktion: 56,4 % (95%CI: 39,0-70,3;p<.001). • Asymptomatische proximale TVT waren um 55% (2,9% zu 1,3%) signifikant geringer unter Fondaparinux gegenüber Enoxaparin. • In 1% mehr Patienten traten bedeutsame Blutungen auf im Vergleich zu Enoxaparin auf (2,7% vs. 1,7%; OR: 1,54; 95%CI: 1,11-2,16). • In den Einzelstudien traten bei drei Studien bedeutsame Blutungen numerisch

	<p>häufiger unter Fondaparinux auf, eine Studie zeigte einen stat. signifikanten Unterschied zum Nachteil von Fondaparinux (2,1% vs. 0,2%; OR: 11,22; 95%CI: 1,62 - 483).</p> <p><u>Anmerkung der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine der Studien war adäquat gepowert um einen sig. Unterschied zwischen Fondaparinux und Enoxaparin hinsichtlich LEs festzustellen. • Bedeutsamen Blutungen vor allem bestimmt durch Blutungen mit Blutungs-Index >2. • Häufigkeit tödlicher Blutungen, Blutungen in ein kritisches Organ oder Blutungen die zu einer Re-Operation führen zeigten keinen stat. sig. Unterschied zwischen Fondaparinux und Enoxaparin. • Die Ergebnisse beziehen sich auf die vier Studien zur VTE-Prophylaxe nach Hüft-oder Knieersatzoperationen; diese Studien waren auch Basis der Metaanalyse von Turpie (2002) (siehe oben).
--	--

Vitamin-K-Antagonisten

<p>Mismetti et al. 2004</p> <p>VKAs</p> <p>vs.</p> <p>UFH; NMH; (Danaparoid); Intermittierende pneumatische Kompression</p>	<p>Meta-Analyse auf Basis einer system. Literatursuche nach RCTs.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 29 Studien wurden eingeschlossen. Viele Studien davon mit offenem Design. <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Primärer Endpunkt:</i> Inzidenz von TVTs • <i>Sekundäre Endpunkte:</i> proximale TVT; sympt. LE (tödlich und nicht-tödlich); Mortalität • <i>Sicherheitsendpunkte:</i> Blutungen, <u>Wundhämatome</u> <p>Hauptergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>VKA (Warfarin; Acenocoumarol) vs. UFH (basierend auf 3 Studien):</u> - Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen beiden Substanzen hinsichtlich der Inzidenz von TVTs oder anderer Endpunkte. • <u>VKA (Warfarin; Acenocoumarol) vs. NMH (basierend auf 10 Studien):</u> Stat. sig. Unterschied zum Nachteil von VKAs vs. NMH hinsichtlich der Inzidenz von TVTs und proximaler TVTs (<i>Inzidenz TVTs:</i> RR: 1.51; KI: 1.27-1.79;p<.001 / <i>Proximale TVT:</i> RR: 1.51; KI: 1.04-2.17;p=0.028). Kein stat. sign. Unterschied zwischen VKA und NMH hinsichtlich LE, Mortalität, bedeutsame Blutungen und Wundhämatome. • <u>(VKA (Warfarin) vs. Danaparoid (basierend auf 2 Studien):</u> Stat. sig. Unterschied zum Nachteil von VKAs gegenüber Danaparoid hinsichtlich der Inzidenz von TVTs (RR: 2.11; KI: 1.51-2.95;p<.001). Kein stat. sign. Unterschied hinsichtlich LE, Mortalität, bedeutsame Blutungen und Wundhämatome. • <u>VKA (Warfarin) vs. Intermittierende pneumatische Kompression (basierend auf 4 Studien):</u> VKAs zeigten gegenüber der Intermittierende pneumatische Kompression eine stat. sig. Reduktion proximaler TVTs (RR: 0.46; CI: 0.25-0.82;p=.009). Kein stat. sig. Unterschied zwischen beiden Therapieformen hinsichtlich der anderen Endpunkte. <p><u>Anmerkung der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenig Doppel-blinde Studien, teilweise fehlen Daten zu Endpunkten,

Leitlinien	
AWMF Leitlinien 2010 S3-Stand	<p>Hüftendoprothetik & Knieendoprothetik ⁽¹⁾:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe soll mit: <i>NMH</i> oder <i>Fondaparinux</i> erfolgen. • Es kann auch Dabigatranetexilat oder Rivaroxaban eingesetzt werden. • Bei Heparinunverträglichkeit oder wird Gabe von Fondaparinux, Dabigatranetexilat oder Rivaroxaban empfohlen. • Bei einer stationären Liegezeit länger als eine Nacht oder Notwendigkeit eines präoperativen Beginns, sollen NMH gegeben werden. <p>Ausgeschlossen/Nicht mehr empfohlen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Unfraktionierte Heparine</i> • <i>Vitamin K Antagonisten</i> • <i>ASS (schwach wirksam)</i> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <p>In der Leitlinie zitierte Reviews zum Vergleich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NMH vs. UFH: Koch et al., 2001 & Ferriols-Lisart et al., 2002 • Fondaparinux vs. NMH: Turpie et al., 2002 • Dabigatranetexilat vs. Enoxaparin: Vgl. Evidenz- Tabelle A1⁽³⁾ • Rivaroxaban vs. Enoxaparin: Vgl. Evidenz-Tabelle A2⁽³⁾
NICE Stand 2010	<p>Bei <u>elektiven Hüftersatz- und Knieersatzoperationen</u> eine der folgenden Alternativen (soweit keine Kontraindikationen vorliegt): Dabigatran etexilate, Fondaparinux, NMH, Rivaroxaban, UFH (Bei Patienten mit Niereninsuffizienz).</p> <p><u>Weitere NICE Reviews zum Vergleich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • NICE: Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery in adults. Stand: September 2008. • NICE: Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults. Stand: April 2009.
SIGN Stand 2010	<p>Bei <u>elektiven Hüftersatz- und Knieersatzoperationen</u> eine pharmakologische Prophylaxe mit NMH, Fondaparinux, Rivaroxaban oder Dabigatran in Kombination mit mechanischer Prophylaxe (soweit keine Kontraindikationen vorliegt) (Grade A).</p> <p><u>In der Leitlinie zitierte Reviews zum Vergleich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • NMH vs. UFH oder Vitamin K-Antagonisten: Freedman 2000. • Fondaparinux vs. NMH oder UFH: Nijkeuter 2004. • Dabigatran vs. NMH: Wolowacz 2009.
American College of Chest Physicians (ACCP). Stand 2008	<p>Bei <u>elektiven Hüftersatzoperation</u> eine der folgenden Alternativen: NMH, Fondaparinux, eine angepasste Dosierung von Vitamin K-Antagonisten. (Grade 1A)⁽²⁾</p> <p>Keine Empfehlung für Aspirin, Dextran, UFH, abgestufte Kompressions-Strümpfe, oder venöse Fußpumpen als alleinige Therapieform. (Grade 1A)</p>

Bei elektiven Knieersatzoperation eine der folgenden Alternativen: NMH, Fondaparinux, eine angepasste Dosierung von Vitamin K-Antagonisten. (Grade 1A)

Keine Empfehlung für Aspirin (Grade 1A), UFH (Grade 1A) oder venöse Fußpumpen (Grade 1B) als alleinige Therapieform.

In der Leitlinie zitierten Reviews zum Vergleich:

- NMH vs. Vitamin K-Antagonisten: Mismetti 2004
- NMH vs. UFH: Koch 2001, Freedman 2000

In der Leitlinie zitierten Reviews zum Vergleich:

- NMH vs. UFH oder Warfarin: Howard 1998

¹⁾AWMF Leitlinie: Die Kategorien der Empfehlungen basieren auf die Einstufungen „soll“, „sollte“, „kann“

Studienqualität	Evidenzstärke	Empfehlung	Beschreibung	Symbol
Systematische Übersichtsarbeit (Meta-Analyse) oder RCT (Therapie) oder Kohortenstudien (Risikofaktoren, Diagnostik) von hoher Qualität	hoch	"soll"	Starke Empfehlung	⇓⇓
RCT oder Kohortenstudien von eingeschränkter Qualität	mäßig	"sollte"	Empfehlung	⇓
RCT oder Kohortenstudien von schlechter Qualität, alle anderen Studiendesigns, Expertenmeinung	schwach	"kann"	Empfehlung offen	⇔

Tabelle IV: Graduierung der Evidenz- und Empfehlungsstärke

⁽²⁾ ACCP- Grade System: „If benefits do or do not outweigh risks, burdens, and costs, a strong recommendation is designated as Grade 1. If there is less certainty about the magnitude of the benefits and risks, burdens, and costs, a weaker Grade 2 recommendation is made. Support for these recommendations may come from high-quality, moderate-quality, or low-quality evidence, labeled, respectively, A, B, and C. The phrase “we recommend” is used for strong recommendations (Grade 1A, 1B, 1C) and “we suggest” for weaker recommendations (2A, 2B, 2C).“ (Geerts et al., 2008)

⁽³⁾ Evidenz-Tabellen A1 & A2 aus der S-3 Leitlinie (AWMF)

4.7 Evidenztabelle Addendum

zu Dabigatranetexilat und Rivaroxaban bei elektivem Hüft- und Kniegelenkersatz

Autor, Design	Jahr	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Eriksson et al. 2007, RCT+++ [a5]		Elektiver Kniegelenkersatz, n= 2101	Dabigatran 150 bzw. 220 mg p.o. alle 24h	NMH (Enoxaparin 40 mg s.c. alle 24h)	VTE-Rate _{30Tage} o. Tod 40,5% bzw. 36,4% vs. 37,7% p= n.s., Blutg.-major 1,5% bzw. 1,3% vs. 1,3% n.s.
Eriksson et al. 2007, RCT+++ [a6]		Elektiver Hüftgelenkersatz, n= 3494	Dabigatran 150 bzw. 220 mg p.o. alle 24h	NMH (Enoxaparin 40 mg s.c. alle 24h)	VTE-Rate _{30Tage} o. Tod 9% bzw. 6% vs. 7% p= n.s., Blutg.-major 1,3% bzw. 2,0% vs. 1,6% n.s.
Ginsberg et al. 2009, RCT+++ [a9]		Elektiver Kniegelenkersatz, n= 2615	Dabigatran 150 bzw. 220 mg p.o. alle 24h	NMH (Enoxaparin 30 mg s.c. alle 12h)	VTE-Rate _{30Tage} o. Tod 31,1% bzw. 33,7% vs. 25,3% p< 0,05, Blutg.-major 0,6% bzw. 0,6% vs. 1,4% n.s.

Tabelle A1: Hüft- oder Kniegelenkersatz: Dabigatranetexilat vs. NMH

Autor, Jahr, Design	Patientenkollektiv	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Eriksson et al. 2008, RCT+++ [a4]	Elektiver Hüftgelenkersatz, n= 4541	Rivaroxaban 10mg p.o. alle 24h	NMH (Enoxaparin 40 mg s.c. alle 24h)	VTE-Rate _{30Tage} o. Tod 1,1% vs. 3,7% p< 0,001, Blutg.-major 0,3% vs. 0,1% n.s.
Kakkar et al. 2008, RCT+++ [a10]	Elektiver Hüftgelenkersatz, n= 2509	Rivaroxaban 10mg p.o. alle 24h über 5 Wo.	NMH (Enoxaparin 40 mg s.c. alle 24h) über 2 Wo.	VTE-Rate _{30Tage} o. Tod 2,0% vs. 9,3% p< 0,0001, Blutg.-major <0,1% vs. <0,1% n.s.
Lassen et al. 2008, RCT+++ [a11]	Elektiver Kniegelenkersatz n= 2531	Rivaroxaban 10mg p.o. alle 24h	NMH (Enoxaparin 40 mg s.c. alle 24h)	VTE-Rate _{30Tage} o. Tod 9,6% vs. 18,9% p< 0,001, Blutg.-major 0,6% vs. 0,5% n.s.
Turpie et al. 2008, RCT+++ [a12]	Elektiver Kniegelenkersatz n= 3148	Rivaroxaban 10mg p.o. alle 24h	NMH (Enoxaparin 30 mg s.c. alle 12h)	VTE-Rate _{30Tage} o. Tod 8,9% vs. 10,1% p= 0,0118, Blutg.-major 0,7% vs. 0,3% n.s.

Tabelle A2: Hüft- oder Kniegelenkersatz: Rivaroxaban vs. NMH

Detaillierte Recherchestrategie:

Cochrane Library am 30.03.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Venous Thromboembolism explode all trees	140
#2	(venous NEXT thromboembolism) or (venous NEXT thromboembolic NEXT events)	1271
#3	(#1 OR #2)	1271
#4	(hip NEXT fracture*) or (knee NEXT fracture*)	1369
#5	MeSH descriptor Arthroplasty, Replacement, Knee explode all trees	1091
#6	MeSH descriptor Arthroplasty, Replacement, Hip explode all trees	1218
#7	(knee NEXT arthroplasty) or (hip NEXT arthroplasty)	2243
#8	(#4 OR #5 OR #6 OR #7)	4333
#9	(#3 AND #8)	181
#10	(#9), from 2005 to 2011	81

Cochrane Reviews [11] | Other Reviews [5] | Clinical Trials [46] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [4] | Economic Evaluations [14] | Cochrane Groups [1]

4 Cochrane Reviews, 2 Other Reviews, 4 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 31.03.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#6	Search "Venous Thromboembolism"[Mesh]	1950
#7	Search (venous thromboembolism) OR venous thromboembolic events	12145
#8	Search ("Arthroplasty, Replacement, Knee"[Mesh]) OR "Arthroplasty, Replacement, Hip"[Mesh]	18785
#9	Search (knee OR hip) AND arthroplasty	30345
#10	Search (hip replacement*) OR knee replacement*	11827
#11	Search (#6) OR #7	12145
#12	Search ((#8) OR #9) OR #10	35549
#13	Search (#11) AND #12	738
#14	Search (#11) AND #12 Limits: Meta-Analysis	27
#15	Search (#11) AND #12 Limits: Systematic Reviews	75
#16	Search (#14) OR #15	75
#17	Search (#14) OR #15 Limits: Publication Date from 2005 to 2011	47

#17 21 Treffer in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 30.03.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#14	Search "Venous Thromboembolism"[Mesh]	1948
#17	Search (venous thromboembolism) OR venous thromboembolic events	12143

#19	Search (#14) OR #17	12143
#20	Search (#14) OR #17 Limits: Practice Guideline, Guideline, Technical Report, Publication Date from 2005 to 2011	73

#20 10 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen venous thromboembolism, venöse Thromboembolie in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 59 Quellen.

Referenzliste:

American College of Chest Physicians (ACCP). Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, 8th ed. Chest 2008; 133 (S 6): 67-968.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE): S-3 Leitlinie. Stand: Mai 2010. AWMF Leitlinien Register Nr 003/001. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-001_S3_Thromboembolie-Prophylaxe_2010.pdf, Zugriff am 31.03.2011.

Cao YB, Zhang JD, Shen H, Jiang YY. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Pharmacol 2010; 66 (11): 1099-108.

Ferriols-Lisart R, Ferriols-Lisart F, Jimenez-Torres V. Effectiveness and safety of bemiparin versus low-molecular weight heparins in orthopaedic surgery. Pharm World Sci 2002; 24 (3): 87-94.

Handoll Helen HG, Farrar MJ, McBirnie J, Tytherleigh Strong GM, Milne AA, Gillespie WJ. Heparin, low molecular weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism following surgery for hip fractures. Stand: 2008. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002; (4): CD000305.

Howard AW, Aaron SD. Low molecular weight heparin decreases proximal and distal deep venous thrombosis following total knee arthroplasty. A meta-analysis of randomized trials. Thromb Haemost 1998; 79 (5): 902-6.

Koch A, Ziegler S, Breitschwerdt H, Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis: meta-analysis based on original patient data. Thromb Res 2001; 102 (4): 295-309.

Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. Blood 2005; 106 (8): 2710-5.

Melillo SN, Scanlon JV, Exter BP, Steinberg M, Jarvis CI. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in patients undergoing major orthopedic surgery. Ann Pharmacother 2010; 44 (6): 1061-71.

Mismetti P, Laporte S, Zufferey P, Epinat M, Decousus H, Cucherat M. Prevention of venous thromboembolism in orthopedic surgery with vitamin K antagonists: a meta-analysis. J Thromb Haemost 2004; 2 (7): 1058-70.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults. Stand: April 2009. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. Stand: Januar 2010. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery in adults. Stand: September 2008. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008.

Ndegwa S, Moulton K, Argaez C. Dabigatran or Rivaroxaban Versus Other Anticoagulants for Thromboprophylaxis After Major Orthopedic Surgery: Systematic Review of Comparative Clinical-Effectiveness and Safety. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2009.

Nijkeuter M, Huisman MV. Pentasaccharides in the prophylaxis and treatment of venous thromboembolism: a systematic review. Curr Opin Pulm Med 2004; 10 (5): 338-44.

Salazar CA, Malaga G, Malasquez G. Direct thrombin inhibitors versus vitamin K antagonists or low molecular weight heparins for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement. Stand: 2010. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010; (4): CD005981.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prevention and management of venous thromboembolism: A national clinical guideline. Stand: December 2010. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign122.pdf>, Zugriff am 31.03.2011.

Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. Arch Intern Med 2002; 162 (16): 1833-40.

Turun S, Banghua L, Yuan Y, Zhenhui L, Ying N, Jin C. A systematic review of rivaroxaban versus enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement. Thromb Res 2011; 127 (6): 525-34.

Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Caprini JA, Eriksson BI. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. Thromb Haemost 2009; 101 (1): 77-85.