

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Apixaban (Eliquis[®])

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

Modul 3+4

Ergänzung zu den am 25.08.2014
eingereichten Dossierunterlagen

Stand: 03.09.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Zu Modul 3D	2
Bibliographische Literaturrecherche, Tab. 3-G und 3-H.....	2
Zu Modul 4D	5
Anhang 4-F Bewertungsbögen zur Bewertung des Verzerrungspotentials.....	5

Zu Modul 3D***Bibliographische Literaturrecherche, Tab. 3-G und 3-H*****Prüfvermerk G-BA**

In Tab 3-G fehlen Angaben zum Suchfilter, in Tab 3-H ist die Zeile mit der Angabe zum Suchfilter komplett gelöscht worden. Die fehlenden Angaben sind nachzureichen.

Ergänzung BMS/Pfizer

Modul 3D, Abschnitt 3.2.6 –Seiten 33 bis 35.

Wir ergänzen in gelb gekennzeichnete Informationen.

In der bibliographischen Literaturrecherche zu den epidemiologischen Aspekten der venösen Thromboembolie (VTE) wurde kein Suchfilter verwendet. Die Suche wurde abschließend auf „human“, Publikationen in den Sprachen deutsch oder englisch sowie den Zeitraum ab dem Jahr 2000 beschränkt.

Tabelle 3-G: Bibliographische Recherche in der Datenbank EMBASE über OvidSP

Literaturrecherche für: Apixaban RCT		
Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	13.08.2014	
Zeitsegment	1988 bis Woche 32 2014	
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	venous thromboembolism/ or venous thromboembolism.ti. or venous thromboembolism.ab.	24515
2	deep vein thrombosis/	36896
3	deep vein thrombos\$.ti. or deep vein thrombos\$.ab.	14031
4	lung embolism/	50946

5	(lung embolism or pulmonary embolism).ti. or (lung embolism or pulmonary embolism).ab	26431
6	(VTE\$ or DVT\$).ti. or (VTE\$ or DVT\$).ab.	18801
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	94635
8	epidemiology/ or epidemiolog*.ti. or epidemiolog*.ab	331482
9	prevalence/ or prevalence.ti. or prevalence.ab.	575351
10	incidence/ or incidence.ti. or incidence.ab.	651838
11	8 or 9 or 10	1381831
12	prospective study/ or (prospective and (study or studies or analys#s)).ti.	279685
13	retrospective study/ or (retrospective and (study or studies or analys#s)).ti.	355606
14	Longitudinal study/ or (longitudinal and (study or studies or analys#s)).ti.	73078
15	follow-up/ or (follow-up and (study or studies or analys#s)).ti.	788135
16	cohort analysis/ or (cohort and (study or studies or analys#s)).ti.	183122
17	cross-sectional study/ or cross-sectional.ti.	126120
18	disease registry/ or ((registry or registries) and (study or studies or analys#s)).ti.	10090
19	observational study/ or (observational and (study or studies or analys#s)).ti.	63955
20	population research/ or "population-based studies".ti.	67908
21	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	1618428
22	7 and 11 and 21	5473
23	Germany/ or Germany.ti. or Germany.ab. or Europe/ or Europ*.ti. or Europ*.ab.	468228
24	22 and 23	259
25	limit 24 to (human and (english or german) and yr="2000 -Current")	216
26	remove duplicates from 25	213

Tabelle 3-H: Bibliographische Recherche in der Datenbank MEDLINE über OvidSP

Literaturrecherche für: Apixaban RCT		
Datenbankname	Ovid MEDLINE®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	13.08.2014	
Zeitsegment	1946 bis Juli 5. Woche 2014	
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	venous thromboembolism/ or venous thromboembolism.ti. or venous thromboembolism.ab.	11776
2	deep vein thrombosis/	18208
3	deep vein thrombos\$.ti. or deep vein thrombos\$.ab.	10444

4	exp Pulmonary Embolism/	31596
5	(lung embolism or pulmonary embolism).ti. or (lung embolism or pulmonary embolism).ab.	21488
6	(VTE\$ or DVT\$).ti. or (VTE\$ or DVT\$).ab.	10952
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	63738
8	epidemiology/ or epidemiolog*.ti. or epidemiolog*.ab.	255095
9	prevalence/ or prevalence.ti. or prevalence.ab.	425100
10	incidence/ or incidence.ti. or incidence.ab.	568395
11	8 or 9 or 10	1114716
12	prospective study/ or (prospective and (study or studies or analys#s)).ti.	382840
13	retrospective study/ or (retrospective and (study or studies or analys#s)).ti.	507837
14	Longitudinal study/ or (longitudinal and (study or studies or analys#s)).ti.	93124
15	Follow-Up Studies/ or (follow-up and (study or studies or analys#s)).ti.	509308
16	cohort analysis/ or (cohort and (study or studies or analys#s)).ti.	179916
17	cross-sectional study/ or cross-sectional.ti.	185497
18	Registries/ or ((registry or registries) and (study or studies or analys#s)).ti.	54996
19	observational study/ or (observational and (study or studies or analys#s)).ti.	11535
20	demography/ or "population-based studies".ti.	52951
21	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	1632599
22	7 and 11 and 21	4110
23	Germany/ or Germany.ti. or Germany.ab. or Europe/ or Europ*.ti. or Europ*.ab.	329303
24	22 and 23	122
25	limit 24 to (human and (english or german) and yr="2000 -Current")	106
26	remove duplicates from 25	100

Zu Modul 4D**Anhang 4-F Bewertungsbögen zur Bewertung des Verzerrungspotentials****Prüfvermerk G-BA**

Tabelle 4-173 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AMPLIFY (CV185056). S. 724, Punkt 4.: Die Angabe „Ja“ bzw. „Nein“ fehlt, d.h. es ist kein Kreuz vorhanden. Die Angabe ist zu ergänzen.

Ergänzung BMS/Pfizer

Modul 4D, Anhang 4F – Ergänzung der Angaben zu Punkt 4 für „Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ für die Studie AMPLIFY (CV185056) auf Seite 724.

Wir ergänzen in gelb gekennzeichnete Informationen.

Endpunkt: Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. Alle Todesursachen werden von dem ICAC (Independent Central Adjudication Committee) in verblindeter Weise beurteilt und in drei Kategorien klassifiziert: VTE-bedingter Tod, kardiovaskuläre Mortalität oder sonstige Todesfälle. Das Eintreten von schweren Blutungen wurde durch das ICAC (Independent Central Adjudication Committee) in verblindeter Weise beurteilt. Das ICAC bewertete alle Indexereignisse (proximale TVT und/oder LE) und u.a. alle Verdachtsfälle von neu- oder wieder eintretenden venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen und Todesfällen, die während der Studie oder in der Nachbehandlungsphase auftraten. Das ICAC bewertete auch alle möglichen Blutungsereignisse und kategorisierte die bewerteten Blutungen in schwere, schwere oder klinisch relevante nicht schwere oder kleinere Blutungen. Die Ergebnisse der Bewertung stellen die Basis der finalen Analyse dar. Dem ICAC wurden alle für die Bewertung notwendigen Informationen zur Verfügung gestellt. Die Bewertung durch das ICAC sollte einen konsistenten Prozess über alle Studienzentren hinweg ermöglichen. Die Prüffärzte erhielten keine Ergebnisse durch das ICAC, so dass Entscheidungen im Hinblick auf die Patientensicherheit und Behandlungsentscheidungen nicht davon beeinflusst wurden. (AMPLIFY)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach sechs Monaten, unabhängig davon, ob die Patienten die Studienmedikation erhielten. Es erfolgte keine Imputation fehlender Werte, da der Datensatz der sekundären Wirksamkeit (SWD) nur die randomisierten Teilnehmer umfasst, für die Informationen zum sekundären Endpunkt nicht fehlten.

Ein fehlender Wert des Endpunkts entstand, wenn das Eintreten eines Ereignisses ab Woche 22 des geplanten Behandlungszeitraums nicht sichergestellt werden konnte (z.B. bei Protokollverletzung oder Lost-to-follow-up).

Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, da der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5% ist. Es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen. Darüber hinaus gibt es keinen sonstigen Aspekt, der das Verzerrungspotential beeinflusst. (AMPLIFY)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden. (AMPLIFY)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. (AMPLIFY)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für diesen Kombinationsendpunkt als niedrig eingestuft. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (AMPLIFY)
