



## **Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8

10623 Berlin

23. April 2013

### **Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V**

## **Apixaban**

**Vorgangsnummer 2013-01-01-D-053**

**IQWiG Bericht Nr. 157, veröffentlicht am 2. April 2013**

1. Zusammenfassung
  2. Einleitung
  3. Stand des Wissens
  4. Dossier und Bewertung von Apixaban
    4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
    4. 2. Patientenrelevante Endpunkte
      4. 2. 1. Gesamt-Überlebenszeit
      4. 2. 2. Progressionsfreies Überleben
      4. 2. 3. Lebensqualität
    4. 3. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
    4. 4. Nutzenbewertung in Subgruppen
  5. Literatur
-

## 1. Zusammenfassung

Der Bericht zu Apixaban ist die zweite Nutzenbewertung dieses Medikamentes, jetzt aufgrund einer Erweiterung der Zulassung auf die Prophylaxe thrombembolischer Komplikationen bei Risikopatienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden Vitamin-K-Antagonisten (VKA) festgelegt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, die nicht für eine Therapie mit VKA geeignet sind, wurde Acetylsalicylsäure (ASS) bestimmt. Diese Vergleichstherapien sind identisch mit den Kontrollarmen der beiden Zulassungsstudien. Der IQWiG Bericht sieht Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten, allerdings nur bei Patienten im Alter  $\geq 65$  Jahre. Der IQWiG Bericht sieht ebenfalls Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Apixaban im Vergleich zu ASS.

Apixaban ist ein wirksames Medikament mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil bei Risikopatienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern. Unsere Kritikpunkte am vorliegenden Bericht sind:

- Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprach dem Stand des Wissens zum Planungszeitpunkt der Zulassungsstudien.
- In Deutschland sind zwischenzeitlich konsekutiv mit Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®) zwei weitere orale Antikoagulantien in derselben Indikation zugelassen. Diese geänderte Situation wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.
- Die beiden Zulassungsstudien ergeben Hinweise auf eine Überlegenheit von Apixaban in allen drei Endpunkt-Kategorien: Mortalität, Morbidität und Lebensqualität (unerwünschte Wirkungen).
- Der Zusatznutzen von Apixaban in der Prophylaxe thrombembolischer Komplikationen ist deutlich höher im Vergleich zu ASS (Hazard Ratio 0,45) als im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten (Hazard Ratio 0,79). Diese Unterschiede sind im Bericht nicht abgebildet.
- Die Idee einer getrennten Berechnung des Zusatznutzens für Patienten <65 Jahre ist medizinisch nicht nachvollziehbar.

## 2. Einleitung

Vorhofflimmern ist eine häufige Erkrankung. Die Prävalenz in hoch entwickelten Staaten wird auf 1,5-2,0% geschätzt. Das mittlere Alter der betroffenen Patienten ist kontinuierlich gestiegen. Es liegt zwischen 75 und 85 Jahren, mehr als 15% der über 80-Jährigen sind betroffen. Vorhofflimmern ist mit einem fünffach erhöhten Risiko für einen Schlaganfall, mit einem dreifach erhöhten Risiko für eine Herzinsuffizienz und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

Üblicherweise wird diese Erkrankung in valvuläres und in nicht-valvuläres Vorhofflimmern unterteilt, obwohl eine klare und allgemein akzeptierte Definition für die Differenzierung der beiden Formen fehlt. Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern sind diejenigen ohne Vorgeschichte einer rheumatischen Herzklappenerkrankung und ohne Herzklappenersatz.

Das individuelle Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit Vorhofflimmern ist von einer Reihe von Risikofaktoren abhängig. Der 2001 publizierte CHADS<sub>2</sub> Score fasst wesentliche Risikofaktoren in einem übersichtlichen Schema zusammen: Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Alter  $\geq$  75 Jahre, Diabetes und Schlaganfall [1]. Der CHADS<sub>2</sub> Score hat Defizite. Auf der Basis umfangreicherer Daten wird heute der modifizierte CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score zur Beurteilung des individuellen Risikos von Patienten mit Vorhofflimmern empfohlen [2]. Hier werden jetzt altersabhängig drei Risikogruppen unterschieden.

Standard in der Prophylaxe kardiovaskulärer Komplikationen war bisher die prophylaktische Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten, in Deutschland in der Form von Phenprocoumon (Marcumar®) bei Risikopatienten. Die erforderliche Dosierung von Phenprocoumon ist starken interindividuellen Schwankungen unterworfen und muss regelmäßig durch Kontrolle der Blutgerinnung überwacht werden. Vitamin-K-Antagonisten reduzieren das Schlaganfall-Risiko um etwa zwei Drittel. Evidenz liegt dabei für Warfarin, nicht für Phenprocoumon vor. Nur Patienten mit einer Dosierung im definierten therapeutischen Bereich profitieren von der Prophylaxe. Probleme der Therapie mit Phenprocoumon liegen vor allem in dem erhöhten Blutungsrisiko und der sorgfältigen Therapieadhärenz. Durchschnittlich liegt die Intensität der oralen Antikoagulation mit VKA zu etwa 50-60% der Zeit im therapeutischen Bereich (INR 2-3).

Als medikamentöse Alternative wird auch Acetylsalicylsäure (Aspirin®) eingesetzt. Die Evidenz für die Wirksamkeit in der Prophylaxe des Schlaganfalls bei Patienten mit Vorhofflimmern ist relativ schwach, das Risiko für schwere Blutungskomplikationen erhöht [3].

### 3. Stand des Wissens

Der klinische Bedarf an Alternativen zur Therapie mit den Vitamin-K-Antagonisten hat zur Entwicklung neuer oraler Antikoagulantien geführt. Sie können pharmakologisch in zwei Gruppen eingeteilt werden:

- direkte Thrombin-Inhibitoren (Dabigatran)
- direkte Faktor Xa-Inhibitoren (Apixaban, Rivaroxaban).

Seit 2009 wurden die Ergebnisse randomisierter klinischer Studien zu allen drei oben aufgeführten Substanzen publiziert. Zugelassen sind Dabigatran (Pradaxa®), Rivaroxaban (Xarelto®) und Apixaban (Eliquis®) zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und zusätzlichen Risikofaktoren. Entsprechend den Eingangskriterien der Zulassungsstudien wurde die Indikation auf der Basis des CHADS<sub>2</sub> Score definiert.

**Tabelle 1: Orale Antikoagulation bei Risikopatienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern**

| Erstautor / Jahr   | Studie    | Patientenselektion   | Kontrolle | Neue Therapie        | N <sup>1</sup> | Schlaganfall, systemische Embolie (%)                                       | Schwere Blutung (%)                        |
|--------------------|-----------|--|-----------|----------------------|----------------|---|--|
| Connolly, 2009 [4] | RE-LY     | nach CHADS <sub>2</sub> Score  | Warfarin  | Dabigatran<br>150 mg | 12.098         | 1,69 vs 1,11 <sup>2</sup><br>0,66 <sup>4</sup><br>p < 0,001 Üb <sup>5</sup> | 3,36 vs 3,31<br>0,93<br>n. s. <sup>3</sup> |
| Connolly, 2009 [4] | RE-LY     | nach CHADS <sub>2</sub> Score  | Warfarin  | Dabigatran<br>110 mg | 12.037         | 1,69 vs 1,53<br>0,91<br>p < 0,001 NU <sup>6</sup><br>n. s. Üb               | 3,36 vs 2,71<br>0,80<br>p = 0,003          |
| Patel, 2011 [5]    | ROCKET AF | nach CHADS <sub>2</sub> Score  | Warfarin  | Rivaroxaban          | 14.264         | 2,42 vs 2,12<br>0,88<br>p < 0,001 NU<br>n. s. Üb                            | 3,45 vs 3,6<br>n. s.                       |
| Granger, 2011[6]   | ARISTOTLE | nach CHADS <sub>2</sub> Score  | Warfarin  | Apixaban             | 18.201         | 1,6 vs 1,27<br>0,79<br>p < 0,001 NU<br>p = 0,01 Üb                          | 3,09 vs 2,13<br>0,69<br>p < 0,001          |
| Conolly, 2011 [7]  | AVERROES  | nach CHADS <sub>2</sub> Score, nicht geeignet für Vitamin K Antagonisten | ASS       | Apixaban             | 5.599          | 3,7 vs 1,6<br>0,45<br>p < 0,001   | 1,4 vs 1,2<br>n. s.                        |

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>3</sup> n. s. - nicht signifikant; <sup>4</sup> HR – Hazard Ratio, Vorteil für neue Therapie, Vorteil für Kontrolle; <sup>5</sup> Üb – Überlegenheit; <sup>6</sup> NU – Nicht-Unterlegenheit;

Auf der Basis dieser Studiendaten wird heute eine differenzierte Prophylaxe unter Verwendung des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score empfohlen. Danach erhalten Patienten mit einem Score von 0 keine prophylaktische antithrombotische Therapie. Bei Patienten mit einem Score  $\geq 1$  ohne erhöhtes Blutungsrisiko kann eine Therapie mit einem Vitamin K Antagonisten oder einem der neuen oralen Antikoagulantien eingesetzt werden. Für Patienten mit einem Score  $> 1$  und erhöhtem Blutungsrisiko wird die Prophylaxe mit einem der neuen oralen Antikoagulantien empfohlen.

#### 4. Dossier und Bewertung von Apixaban

Die Frühe Nutzenbewertung von Apixaban beruht auf zwei großen, randomisierten klinischen Studien [6, 7]. In der ersten Studie wurde Apixaban gegen Vitamin K Antagonisten getestet. In die zweite Studie wurden Patienten aufgenommen, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten nicht geeignet waren. Vergleichsarm war Acetylsalicylsäure (ASS). Beide Studien sind in Peer-Review-Journals veröffentlicht.

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung muss dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen, es sollen Endpunktstudien vorliegen und sie soll sich in der praktischen Anwendung bewährt haben.

Der G-BA hat das IQWiG beauftragt, den Zusatznutzen von Apixaban für zwei getrennte Subgruppen zu bewerten. Die gewählten Komparatoren entsprechen den Vergleichsarmen der Zulassungsstudien. Das ist historisch korrekt. Alternative wäre eine vergleichende Nutzenbewertung gegenüber Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®). Beide Arzneimittel sind in derselben Indikation wie Apixaban zugelassen. Es ist nicht transparent, nach welchen Kriterien bei der Frühen Nutzenbewertung Komparatoren festgelegt werden. In der Onkologie scheint jedes zugelassene (Alt-)Arzneimittel als Komparator festgelegt werden zu können (Beispiel Pixantron). Warum bei Apixaban eine andere Haltung eingenommen wurde, ist nicht vollziehbar.

##### 4. 2. Patienten-relevante Endpunkte

Patienten-relevante Endpunkte lassen sich formal in drei Kategorien einordnen:

- Gesamt-Überlebenszeit
- Morbidität
- Lebensqualität, einschl. Nebenwirkungen

###### 4. 2. 1. Mortalität

Die Mortalität unter Therapie mit Apixaban war signifikant niedriger als mit Vitamin-K-Antagonisten (3,52 vs 3,94,  $p=0,047$ ), auch niedriger aber nicht signifikant im Vergleich zu ASS (3,5 vs 4,44,  $p=0,07$ ).

###### 4. 2. 2. Morbidität

Ziel der prophylaktischen Therapie von Patienten mit Vorhofflimmern ist die Verhinderung von Morbidität durch thrombembolische Endpunkte. Entsprechend waren die zusammengesetzten Endpunkte der Zulassungsstudien die Verhinderung von Schlaganfall oder Embolien.

Die Rate schwerer thrombembolischer Ereignisse liegt unter VKA Prophylaxe bei etwa 2%, höher bei Verwendung von ASS. Mit Apixaban wurde sowohl im Vergleich zu VKA als auch zu ASS eine Überlegenheit erreicht. Im Vergleich zu ASS lag die Verminderung des Relativen Risikos mit 0,45 unterhalb der in der Methodik des IQWiG festgelegten Schwelle

von 0,5 für Arzneimittel mit einem erheblichen Zusatznutzen. Diese Bewertung findet sich in der Zusammenfassung des IQWiG Berichtes nicht.

#### **4. 2. 3. Lebensqualität und Nebenwirkungen**

Dominierende Komplikation von Antikoagulantien sind schwere Blutungen. Vor allem cerebrale Blutungen können zu schweren, dauerhaften Beeinträchtigungen der betroffenen Patienten führen. Die Rate schwerer Blutungen liegt unter VKA bei 3-4%.

Unter Apixaban traten signifikant weniger – insbesondere intrazerebrale - Blutungen als unter VKA Therapie auf. Im Vergleich zu ASS war der Unterschied nicht signifikant.

Getrennte Erhebungen zur Lebensqualität wurden in den beiden Zulassungsstudien nicht durchgeführt.

#### **4. 3. Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland**

Etwa 40% der Patienten in der ARISTOTLE- und etwa 45% der Patienten in der AVERROES-Studie wurden in Europa behandelt. Eine differenzierte Auswertung für in deutschen Zentren behandelte Patienten liegt nicht vor.

#### **4. 4. Analyse von Subgruppen**

In dem Bericht zu Apixaban finden sich Analysen zu Subgruppen, auch bezüglich einer Auftrennung in Patienten  $< 65$  und  $\geq 65$  Jahre. Eine derartige Einteilung ist willkürlich. Gerade im Hinblick auf eine Langzeitbehandlung wie bei der prophylaktischen Antikoagulation von Patienten nicht-valvulärem Vorhofflimmern ist der Wert einer derartigen Untergruppenbildung nicht nachvollziehbar. Die Zulassungsstudien waren nicht auf den Nachweis von Unterschieden in diesen entsprechend kleineren Subgruppen ausgelegt.

Zudem findet sich das Alter als integraler etablierter Risikofaktor im CHADS<sub>2</sub> bzw. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score, so dass bei Patienten unter 65 Jahren – verglichen mit Älteren - zusätzliche altersunabhängige Risikofaktoren vorliegen müssen, um die Indikation zur Antikoagulation zu stellen. Die Indikationsstellung anhand dieser Scores basiert auf einem altersunabhängigen gleichwertigen Risiko bei identischer Punktzahl. Eine Risiko-Nutzen-Bewertung sollte unseres Erachtens auch die jeweilige Lebenserwartung der Patientengruppe berücksichtigen. Gerade bei jüngeren Patienten sind thromboembolische Schlaganfälle oder zerebrale Blutungen mit zu befürchtenden residuellen Defektzuständen qualitativ und ökonomisch besonders relevant.

Die Berechnungen innerhalb der Frühen Nutzenbewertung sollten sich auf sinnvolle Fragestellungen beschränken.

### **5. Literatur**

1. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 285:2864–2870, 2001. [PMID: 11401607](#)
2. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Chest 137:263–272, 2010. [DOI:](#)

[10.1378/chest.09-1584](https://doi.org/10.1378/chest.09-1584)

3. Camm A, Lip GYH, de Caterina R et al.: 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 33:2719-2747, 2012. DOI: [10.1093/eurheartj/ehs253](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs253)
4. Conolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361: 1139-1151, 2009. PMID: [19717844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19717844/)
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al.: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365: 883-891, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1009638](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638)
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al.: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365: 981-992, 2011.
7. Conolly SJ, Eikelboom J, Campbell Joyner C et al.: Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 364: 806-817, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1007432](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007432)

*Diese gemeinsame Stellungnahme von DGHO und GTH wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Florian Langer (Universitätsklinikum Eppendorf, Abteilung Hämatologie/Onkologie, Hamburg), Prof. Dr. Hanno Riess (Charité, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Campus Virchow-Klinikum, Berlin) und Dr. Andreas Tiede (Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum Innere Medizin, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Hannover) erarbeitet.*