



Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

22. Dezember 2014

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

Apixaban (neues Anwendungsgebiet)

**Vorgangsnummer 2014-09-01-D-126
IQWiG Bericht Nr. 256 vom 26. November 2014**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Apixaban
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Initialtherapie und Sekundärprophylaxe über 6-12 Monate
 4. 2. 1. Endpunkte
 4. 2. 1. 1. Mortalität
 4. 2. 1. 2. Morbidität
 4. 2. 1. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 2. 1. 4. Nebenwirkungen
 4. 2. 2. Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland
 4. 2. 3. Subgruppenbildung
 4. 3. Prolongierte Sekundärprophylaxe für weitere 12 Monate
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die Nutzenbewertung von Apixaban ist die erste für ein Medikament zur Therapie und zur sekundären Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien bei Erwachsenen. Apixaban gehört zur Gruppe der direkt wirksamen, oralen Antikoagulanzen (DOAC). Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA für die initiale Therapiephase niedermolekulare Heparine und für die Sekundärprophylaxe Vitamin-K-Antagonisten (VKA) festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer sieht den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der IQWiG Bericht sieht den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Initialbehandlung bei Patienten mit einem Body Mass Index >28 kg/m², keinen Zusatznutzen bei nicht-adipösen Patienten und in der Langzeitprophylaxe. Unsere Anmerkungen sind:



- Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprach dem Stand des Wissens zum Planungszeitpunkt der Zulassungsstudie und entspricht dem ersten Schritt der Differenzialtherapie. Allerdings sind in Deutschland mit Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®) zwei weitere orale Antikoagulantien in derselben Indikation zugelassen. Dieser zweite Schritt der Differenzialtherapie mit Entscheidung zwischen den direkt wirksam, oralen Antikoagulanzen wird bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt. Für die prolongierte Antikoagulation über 6-12 Monate hinaus ist Placebo die zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Bei Mortalität und Morbidität ist Apixaban über 3-6 Monate gleich wirksam wie Heparin, gefolgt von Warfarin.
- Die Rate von Nebenwirkungen, insbesondere von schweren und von klinisch relevanten, nicht-schweren Blutungen, ist unter Apixaban signifikant niedriger.
- Vorteile für Patienten liegen in der fehlenden Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen der Blutgerinnungswerte und dem verminderten Risiko der Interaktion von Vitamin-K-Antagonisten mit Nahrungsmitteln, Nahrungsergänzungsmitteln, verordnungspflichtigen sowie rezeptfreien Medikamenten.
- Die Subgruppenbildung nach BMI ist medizinisch und methodisch nicht sinnvoll.
- Daten zum Zusatznutzen einer prolongierten Sekundärprophylaxe über 12 Monate hinaus wurden im Dossier leider nicht vorgelegt.
- Ergebnisse von Studien zum direkten Vergleich von Apixaban mit Dabigatran oder Rivaroxaban liegen ebenfalls nicht vor.

2. Einleitung

Tiefe venöse Thrombosen und Lungenembolien sind Ausdruck desselben Krankheitsbildes, häufig treten sie gemeinsam auf. Zusammengefasst werden sie als Venöse Thrombembolien (VTE) bezeichnet. Die Inzidenz liegt bei 1-2/1.000 Einwohner/Jahr. Damit gehören VTE zu den häufigen Erkrankungen. VTE sind mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert [1, 2]. Kurzfristige Ziele der Therapie sind Vermeidung von Gewebsschädigung und Reduktion der Mortalität, langfristige Ziele sind Vermeidung von chronischer Morbidität und Vermeidung von Rezidiven.

3. Stand des Wissens

Bisheriger Therapiestandard ist die initiale, kurzfristige parenterale Gabe von Heparinen ≥ 5 Tage, gefolgt von einer überlappenden Sekundärprophylaxe mit oralen Vitamin-K-Antagonisten über 3–6 Monate [1, 2]. Jenseits dieser Therapiedauer besteht eine große Unsicherheit in der Indikationsstellung und Durchführung einer prolongierten Sekundärprophylaxe. Optionen sind die Beendigung der Therapie ohne weitere Antikoagulation oder die therapeutische Antikoagulation mit VKA (INR2-3). Die Datengrundlage randomisierter Studien ist relativ dünn [3, 4, 5], hat aber diesen Standard weltweit etabliert [1, 2, 3]. Die Studien zu den oralen Vitamin K Antagonisten wurden mit Warfarin durchgeführt, nicht mit dem in Deutschland üblichen Phenprocoumon (Marcumar®). Nur Patienten mit Dosierungen im therapeutischen Bereich profitieren von der oralen Prophylaxe. Dies erfordert eine sorgfältige Therapieadhärenz. Probleme der Therapie mit VKA liegen vor allem in den vielfältigen Interaktionsmöglichkeiten mit Nahrungsmitteln, Nahrungsergänzungstoffen sowie rezeptfreien und verordnungspflichtigen Medikamenten mit der daraus resultierenden Erhöhung des

Blutungsrisikos oder aber in einer Abnahme der Wirksamkeit. Der klinische Bedarf an Alternativen zur Therapie mit den Vitamin-K-Antagonisten hat zur Entwicklung neuer oraler Antikoagulanzen geführt.

Sie können pharmakologisch in zwei Gruppen eingeteilt werden:

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

Seit 2009 wurden die Ergebnisse großer, randomisierter klinischer Studien zur Initialtherapie und zur Sekundärprophylaxe mit diesen vier Substanzen publiziert, siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Direkt wirksame, orale Antikoagulanzen bei Patienten mit venösen Thrombembolien

Erstautor / Jahr	Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	VTE ² (%)	Blutung ³ %	TTR ⁴
Schulman 2009 [6]	RE-COVER I	VTE	Heparin Warfarin	Heparin Dabigatran	2539	2,1 vs 2,4 ⁶ n. s. ⁷	1,9 vs 1,6 n. s.	60
Schulman 2014 [7]	RE-COVER II	VTE	Heparin Warfarin	Heparin Dabigatran	2589	2,2 vs 2,3 n. s.	1,7 vs 1,2 n. s.	57
Bauersachs, 2010 [8]	EINSTEIN	VTE	Heparin Warfarin	Rivaroxaban	3449	3,0 vs 2,1 n. s.	0 vs 0,7 n. s.	57,7
Büller, 2012 [9]	EINSTEIN-PE	PE ⁵	Heparin Warfarin	Rivaroxaban	4832	1,8 vs 2,1 n. s.	2,2 vs 1,1 p = 0,003	62,7
Agnelli 2013 [10]	AMPLIFY	VTE	Enoxaparin Warfarin	Apixaban	5395	2,7 vs 2,3 n. s.	1,8 vs 0,6 p < 0,001	61
Büller 2013 [11]	HOKUSAI-VTE	VTE	Heparin Warfarin	Heparin Edoxaban	8240	3,5 vs 3,2 n. s.	1,6 vs 1,4 n. s.	63,5

¹ N - Anzahl Patienten; ² VTE – venöse Thrombembolien; ³ Blutung – schwere Blutung; ⁴ TTR - Time in Therapeutic Range, Zeit im therapeutischen Bereich zwischen 2,0 und 3,0 in % der Zeit; ⁵ PE – Lungenembolie (pulmonary embolism), DVT – tiefe Venenthrombose (deep vein thrombosis); ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ n. s. - nicht signifikant;

Die Studien unterscheiden sich in Details wie der Verteilung von Krankheitsbildern (Lungenembolie oder tiefe Venenthrombose), Ethnie, der initialen Therapie (Heparin oder kein Heparin), Durchführung (doppelblind oder open label), Design (Überlegenheit oder Nicht-Unterlegenheit) und Laufzeit. Bei den Einschlusskriterien, der initialen Diagnostik und der Methodik der Verlaufsbeobachtung sind sie vergleichbar.

Aufgrund der oben dargestellten Daten wurden Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban von FDA und EMA zur Therapie und Sekundärprophylaxe venöser Thrombembolien zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Apixaban

Die Frühe Nutzenbewertung von Apixaban beruht auf der AMPLIFY-Studie [10]. In dieser Studie wurde Apixaban gegen initiales Heparin, gefolgt von Warfarin, getestet. Die Studie umfasste 5395 Patienten und wurde weltweit an 358 Studienzentren durchgeführt. Das Design war ein doppelblind randomisiert mit dem Ziel der Nicht-Unterlegenheit von Apixaban gegenüber dem Vergleichsarm. Die Ergebnisse wurden im New England Journal of Medicine veröffentlicht.

Die AMPLIFY-Studie wurde fortgesetzt in der Extensionsstudie AMPLIFY EXT, in der 2486 Patienten nachfolgend in drei Arme Placebo, Apixaban 2 x 2,5 mg tgl. (Hochrisikoprophylaxedosis), bzw. Apixaban 2 x 5mg tgl. (Therapiedosis) für weitere zwölf Monate prospektiv doppelblind randomisiert wurden [12].

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA festgelegt:

- Initialtherapie: niedermolekulare Heparine, die für diese Therapie zugelassen sind (z. B. Enoxaparin)
- Sekundärprophylaxe: Vitamin K Antagonisten

Diese Vergleichstherapie entspricht dem ersten Schritt der Differenzialtherapie bei VTE-Patienten. Nicht abgebildet in der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der zweite Schritt der Entscheidung zwischen einem der drei zugelassenen, direkt wirksamen, oralen Antikoagulanzen.

Ebenfalls nicht abgebildet ist das Vorgehen nach der initialen Sekundärprophylaxe über 6 Monate hinaus. Hier ist Placebo die zweckmäßige Vergleichstherapie.

4. 2. Initialtherapie und Antikoagulation über 6-12 Monate

4. 2. 1. Endpunkte

4. 2. 1. 1. Mortalität

Die Überlebenszeit ist ein relevanter Endpunkt bei Patienten mit Lungenembolien. Vor allem Patienten mit instabiler Hämodynamik haben eine erhöhte Mortalität. Sie waren in der AMPLIFY-Studie ausgeschlossen. Die Mortalität ist in dem kombinierten Studienendpunkt „symptomatische rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ integriert. Die Rate verstorbener Patienten aller Ursachen war zwischen den Studienarmen nicht unterschiedlich (1,9% vs 1,5%).

4. 2. 1. 2. Morbidität

Ziel der Sekundärprophylaxe ist die Verhinderung weiterer venöser Thrombembolien. In der Zulassungsstudie mit einer Dosierung von Apixaban von 2x5 mg fand sich innerhalb von 6 Monaten kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (2,7% vs 2,3%).

4. 2. 1. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität wurde nicht erhoben. Das ist bedauerlich, weil hierin aus Patientensicht ein wesentlicher Vorteil der neuen oralen Antikoagulanzen liegt. Das Monitoring von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) durch regelmäßig notwendige Blutentnahmen und Messwert-adaptierter Dosierungsanpassung ist belastend. Wirksamkeit besteht nur bei Erreichen von INR-Werten im therapeutischen Bereich. Wegen der indirekten Wirkung der VKA auf die Synthese von Gerinnungsfaktoren in der Leber schwankt der INR-Wert auch in Abhängigkeit von Nahrungsmitteln

und der Metabolisierung anderer Medikamente. Der VKA-Patient ist ein regelmäßiger Arztbesucher. Die Frequenz der Kontrollen ist abhängig von der Stabilität der Gerinnungswerte. Unter Therapie mit den neuen oralen Antikoagulanzen sind diese Kontrollen nicht erforderlich.

Diese Belastung der VKA-Patienten ist im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht abgebildet.

4. 2. 1. 4. Nebenwirkungen

Unter Apixaban traten signifikant weniger schwere Blutungen als unter VKA-Therapie auf (1,8% vs 0,6%, $p < 0,001$). Auch beim Endpunkt „klinisch relevante, nicht schwerwiegende Blutungen“ war der Unterschied statistisch signifikant (8,0% vs 3,6%, $p < 0,001$).

4. 2. 2. Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland

Deutsche Studienzentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt. Die Ergebnisse zur TTR (Time in Therapeutic Range, Zeit im therapeutischen Bereich zwischen 2,0 und 3,0 in % der Zeit) im Kontrollarm waren in Deutschland vergleichbar mit denen der Gesamtstudie.

4. 2. 3. Subgruppenbildung

Die Berechnungen des IQWiG identifizierten den BMI als methodisch relevanten Faktor. Für Patienten mit einem BMI ≤ 28 wurde kein Zusatznutzen, für Patienten mit einem BMI > 28 wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen berechnet. Der Unterschied gegenüber der Gesamtpopulation beruht vor allem auf einer signifikant niedrigeren Rate nicht-tödlicher venöser Thrombembolien unter Apixaban bei übergewichtigen Patienten.

Kritisch methodisch ist hier anzumerken, dass diese Subgruppenanalyse nur exploratorischen Charakter hat. Die AMPLIFY-Studie war nicht darauf angelegt, einen signifikanten Unterschied für Patienten mit einem höheren BMI zu belegen. Entsprechend handelt es sich um einen prognostischen, nicht um einen prädiktiven Marker.

Medizinisch ist die Subgruppenbildung erstaunlich. Auf wissenschaftlichen Kongressen wird z. Zt. diskutiert, ob es für sehr adipöse Patienten überhaupt ausreichend Daten für einen Einsatz von direkt wirksamen, oralen Antikoagulanzen gibt. Bei Patienten mit niedrigem BMI können auch maligne Tumoren als Grundkrankheit vorgelegen haben. Dies unterstreicht eine Heterogenität der Patientenpopulation, die in ihrer multifaktoriellen Zusammensetzung mit dem BMI nicht angemessen abgebildet wird.

Der IQWiG Bericht wurde ohne externe Sachverständige und ohne Patientenbeteiligung erstellt.

4. 3. Prolongierte Antikoagulation für weitere 12 Monate

In der Studien AMPLIFY EXT fand sich für den primären, zusammengefassten Endpunkt aus symptomatischer Rezidiv-VTE oder VTE-assoziiertem Tod für beide Dosen von Apixaban (2 x 2,5 mg oder 2 x 5 mg) eine hochsignifikante Reduktion gegenüber Placebo mit (8,8% vs 1,7%, $p < 0,001$). Daten zur Lebensqualität wurde leider nicht erhoben. Die Sicherheitsendpunkte schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungskomplikationen zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Ereignisrate zwischen Placebo und den beiden Dosierungen von Apixaban.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Apixaban ist das dritte, direkt wirksame orale, für die Therapie und die Sekundärprophylaxe von VTE-Patienten zugelassene Antikoagulanz. Die Wirksamkeit ist vergleichbar mit der von Heparin, gefolgt von Warfarin. Der Zusatznutzen von Apixaban liegt in der niedrigeren Rate von Nebenwirkungen, vor allem von schweren Blutungen. Vorteile für die Patienten liegen in der fehlenden Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen der Blutgerinnungswerte und dem verminderten Risiko der Interaktion von Vitamin K Antagonisten mit Nahrungsmitteln, Nahrungsergänzungsmitteln, verordnungspflichtigen sowie rezeptfreien Medikamenten.

Apixaban ist das erste direkt wirksame orale Antikoagulanz, für das die überlegene Wirksamkeit in der prolongierten Sekundärprophylaxe ohne Erhöhung des Blutungsrisikos im Vergleich zu Placebo gezeigt werden konnte.

6. Literatur (nach Erstellen der Konsensversion)

1. S2k Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. 2010. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002_S2_Diagnostik_und_Therapie_der_Venenthrombose_und_der_Lungenembolie_06-2010_2_.pdf
2. S3 Leitlinie: Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), 2010. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-001I_S3_Thromboembolie-Prophylaxe_2010_01.pdf
3. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al.: Antithrombotic therapy for VTE disease. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 141 (2) (Suppl):e419S-e494S, 2012. DOI: [10.1378/chest.11-2301](https://doi.org/10.1378/chest.11-2301)
4. Barritt DW , Jordan SC . Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial . Lancet 1(7138): 1309 – 1312, 1960. PMID: [13797091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13797091/)
5. Brandjes DPM , Heijboer H , Büller HR et al.: Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal vein thrombosis . N Engl J Med 327:1485–1489, 1992. PMID: [1406880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1406880/)
6. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 361:2342–2352, 2009. PMID: [19966341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19966341/)
7. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. Circulation 129:764–772, 2014. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450)
8. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 363:2499–2510, 2010. PMID: [22128814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22128814/)
9. EINSTEIN–PE Investigators, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 366:1287–1297, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1113572](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113572)
10. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013;369:799–808, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1302507](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302507)
11. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 369:1406–1415, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1306638](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306638)

12. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 368:699–708, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1207541](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207541)

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

Mit freundlichen Grüßen

für die GTH

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Klamroth', written over a light blue horizontal line.

Dr. Robert Klamroth
Berlin

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Tiede', written over a light blue horizontal line.

Prof. Dr. Andreas Tiede
Mitglied im Vorstand – Sekretär

für die DGHO

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Freund', written over a light blue horizontal line.

Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Diana Lüftner', written over a light blue horizontal line.

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Vorsitzende

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Wilhelm', written over a light blue horizontal line.

Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
Mitglied im Vorstand - Sekretär