

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Apixaban (ELIQUIS[®] Filmtabletten)

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

Modul 4 B

*Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen
Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-
valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder
mehreren Risikofaktoren.*

*Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet
sind.*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	13
Abkürzungsverzeichnis	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik	22
4.2.1 Fragestellung	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	26
4.2.3 Informationsbeschaffung	28
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	29
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	29
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	30
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	31
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	35
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	35
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	35
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	42
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	43
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	43
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	48
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	49
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	50
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	52
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	55
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	56
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	63
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	64
4.3.1.3.1 Endpunkte– RCT.....	66
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Gesamtmortalität – RCT	66
4.3.1.3.1.2 Endpunkt Kardiovaskuläre Mortalität – RCT	70
4.3.1.3.1.3 Endpunkt Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie – RCT.....	72
4.3.1.3.1.4 Endpunkt Schlaganfall – RCT.....	74

4.3.1.3.1.5	Endpunkt Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache – RCT	76
4.3.1.3.1.6	Endpunkt Ischämischer Schlaganfall – RCT	77
4.3.1.3.1.7	Endpunkt Schlaganfall unbekannter Ursache – RCT	79
4.3.1.3.1.8	Endpunkt Hämorrhagischer Schlaganfall – RCT	81
4.3.1.3.1.9	Endpunkt Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall – RCT	83
4.3.1.3.1.10	Endpunkt Zur Behinderung führender Schlaganfall – RCT	85
4.3.1.3.1.11	Endpunkt Tödlicher Schlaganfall – RCT	86
4.3.1.3.1.12	Endpunkt Systemische Embolie – RCT	88
4.3.1.3.1.13	Endpunkt Myokardinfarkt – RCT	90
4.3.1.3.1.14	Endpunkt ISTH größere Blutung – RCT	92
4.3.1.3.1.15	Endpunkt ISTH intrakranielle größere Blutung – RCT	94
4.3.1.3.1.16	Endpunkt ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal) – RCT	96
4.3.1.3.1.17	Endpunkt ISTH größere gastrointestinale Blutung – RCT	98
4.3.1.3.1.18	Endpunkt Tödliche Blutung – RCT	100
4.3.1.3.1.19	Endpunkt ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung – RCT	102
4.3.1.3.1.20	Endpunkt ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung – RCT	104
4.3.1.3.1.21	Endpunkt ISTH kleinere Blutung – RCT	106
4.3.1.3.1.22	Endpunkt Alle Blutungen – RCT	108
4.3.1.3.1.23	Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT	110
4.3.1.3.1.24	Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – RCT	113
4.3.1.3.1.25	Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) – RCT	115
4.3.1.3.1.26	Endpunkt Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität – RCT	118
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	121
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Gesamtmortalität	122
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Kardiovaskuläre Mortalität	125
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie	127
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Schlaganfall	130
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache	133
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Ischämischer Schlaganfall	136
4.3.1.3.2.7	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Schlaganfall unbekannter Ursache	139
4.3.1.3.2.8	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Hämorrhagischer Schlaganfall	142
4.3.1.3.2.9	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall	147

4.3.1.3.2.10	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Zur Behinderung führender Schlaganfall.....	150
4.3.1.3.2.11	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Tödlicher Schlaganfall ..	154
4.3.1.3.2.12	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Systemische Embolie ...	157
4.3.1.3.2.13	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Myokardinfarkt	160
4.3.1.3.2.14	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH größere Blutung..	164
4.3.1.3.2.15	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH intrakranielle größere Blutung	168
4.3.1.3.2.16	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)	171
4.3.1.3.2.17	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH größere gastrointestinale Blutung	176
4.3.1.3.2.18	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Tödliche Blutung	180
4.3.1.3.2.19	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung.....	182
4.3.1.3.2.20	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung	187
4.3.1.3.2.21	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH kleinere Blutung ..	191
4.3.1.3.2.22	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Alle Blutung.....	195
4.3.1.3.2.23	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE).....	199
4.3.1.3.2.24	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	203
4.3.1.3.2.25	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE).....	206
4.3.1.3.2.26	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität	210
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	213
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	223
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	223
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	223
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	223
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	224
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx>– indirekte Vergleiche aus RCT	224
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	227
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	227
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	227
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	228
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	228
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx>– nicht randomisierte vergleichende Studien.....	228
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	229
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	229
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	230

4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	230
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	230
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx>– weitere Untersuchungen	230
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	231
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	231
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	232
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	232
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	235
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	239
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	239
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	240
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	240
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	241
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	241
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	241
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	242
4.7	Referenzliste.....	243
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	246
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	248
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund	251
	Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien	252
	Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....	253
	Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....	254
	Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	271

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in die Nutzenbewertung	28
Tabelle 4-2: Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens nach IQWiG-Kriterien	34
Tabelle 4-3: Patientenrelevante Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden	38
Tabelle 4-4: Subgruppen, zu denen Ergebnisse dargestellt werden	45
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Status 20.11.2012).....	51
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (randomisierte Patienten) – Weitere Populationscharakteristika	61
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-15: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtmortalität	67
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-17: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Endpunkt Kardiovaskuläre Mortalität	70
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Kardiovaskuläre Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Endpunkt Kardiovaskuläre Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie	72

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Endpunkt Schlaganfall	74
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schlaganfall in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Endpunkt Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Endpunkt Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache	76
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Endpunkt Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Endpunkt Ischämischer Schlaganfall	77
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Ischämischer Schlaganfall in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Endpunkt Ischämischer Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Endpunkt Schlaganfall unbekannter Ursache	79
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schlaganfall unbekannter Ursache in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Endpunkt Schlaganfall unbekannter Ursache aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Endpunkt Hämorrhagischer Schlaganfall	81
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Hämorrhagischer Schlaganfall in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Endpunkt Hämorrhagischer Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Endpunkt Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall	83
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Endpunkt Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Endpunkt Zur Behinderung führender Schlaganfall	85
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Zur Behinderung führender Schlaganfall in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Endpunkt Zur Behinderung führender Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Endpunkt Tödlicher Schlaganfall	86
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Tödlicher Schlaganfall in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt Tödlicher Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Endpunkt Systemische Embolie	88
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Systemische Embolie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt Systemische Embolie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Endpunkt Myokardinfarkt	90
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Myokardinfarkt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Endpunkt Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Endpunkt ISTH größere Blutung	92
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt ISTH größere Blutung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Endpunkt ISTH größere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Endpunkt ISTH intrakranielle größere Blutung	94
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt ISTH intrakranielle größere Blutung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkt ISTH intrakranielle größere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-60: Operationalisierung von Endpunkt ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)	96
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Endpunkt ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-63: Operationalisierung von Endpunkt ISTH größere gastrointestinale Blutung	98
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt ISTH größere gastrointestinale Blutung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Endpunkt ISTH größere gastrointestinale Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99

Tabelle 4-66: Operationalisierung von Endpunkt Tödliche Blutung	100
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Tödliche Blutung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Endpunkt Tödliche Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-69: Operationalisierung von Endpunkt ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung	102
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Endpunkt ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-72: Operationalisierung von Endpunkt ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung	104
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Endpunkt ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-75: Operationalisierung von Endpunkt ISTH kleinere Blutung	106
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt ISTH kleinere Blutung in RCT mit dem zu bewertenden	106
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Endpunkt ISTH kleinere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-78: Operationalisierung von Endpunkt Alle Blutungen	108
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Alle Blutungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Endpunkt Alle Blutungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-81: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE)	110
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-84: Operationalisierung von Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	113
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-87: Operationalisierung von Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)	115

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	116
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-90: Operationalisierung von Endpunkt Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität	118
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Endpunkt Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Gesamtmortalität – Interaktions-p-Werte.....	122
Tabelle 4-94: Endpunkt Gesamtmortalität in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie.....	123
Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Kardiovaskuläre Mortalität – Interaktions-p-Werte	125
Tabelle 4-96: Endpunkt Kardiovaskuläre Mortalität in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie	126
Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie – Interaktions-p-Werte	127
Tabelle 4-98: Endpunkt Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie.....	128
Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Schlaganfall – Interaktions-p-Werte	130
Tabelle 4-100: Endpunkt Schlaganfall in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie.....	131
Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache – Interaktions-p-Werte	133
Tabelle 4-102: Endpunkt Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie	134
Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Ischämischer Schlaganfall – Interaktions-p-Werte	136
Tabelle 4-104: Endpunkt Ischämischer Schlaganfall in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie	137
Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Schlaganfall unbekannter Ursache – Interaktions-p-Werte	139
Tabelle 4-106: Endpunkt Schlaganfall unbekannter Ursache in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie	140

Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Hämorrhagischer Schlaganfall – Interaktions-p-Werte	142
Tabelle 4-108: Endpunkt Hämorrhagischer Schlaganfall in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie	143
Tabelle 4-109: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall – Interaktions-p-Werte	147
Tabelle 4-110: Endpunkt Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie	148
Tabelle 4-111: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Zur Behinderung führender Schlaganfall – Interaktions-p-Werte	150
Tabelle 4-112: Endpunkt Zur Behinderung führender Schlaganfall in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie	151
Tabelle 4-113: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Tödlicher Schlaganfall – Interaktions-p-Werte	154
Tabelle 4-114: Endpunkt Tödlicher Schlaganfall in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie	155
Tabelle 4-115: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Systemische Embolie – Interaktions-p-Werte	157
Tabelle 4-116: Endpunkt Systemische Embolie in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie	158
Tabelle 4-117: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Myokardinfarkt – Interaktions-p-Werte.....	160
Tabelle 4-118: Endpunkt Myokardinfarkt in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie.....	161
Tabelle 4-119: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH größere Blutung – Interaktions-p-Werte	164
Tabelle 4-120: Endpunkt ISTH größere Blutung in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie	165
Tabelle 4-121: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH intrakranielle größere Blutung – Interaktions-p-Werte.....	168
Tabelle 4-122: Endpunkt ISTH intrakranielle größere Blutung in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie	169
Tabelle 4-123: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal) – Interaktions-p-Werte.....	171
Tabelle 4-124: Endpunkt ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal) in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie	172
Tabelle 4-125: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH größere gastrointestinale Blutung – Interaktions-p-Werte.....	176
Tabelle 4-126: Endpunkt ISTH größere gastrointestinale Blutung in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie	177

Tabelle 4-127: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Tödliche Blutung – Interaktions-p-Werte.....	180
Tabelle 4-128: Endpunkt Tödliche Blutung in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie.....	181
Tabelle 4-129: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung – Interaktions-p-Werte.....	182
Tabelle 4-130: Endpunkt ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie.....	183
Tabelle 4-131: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung – Interaktions-p-Werte.....	187
Tabelle 4-132: Endpunkt ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie.....	188
Tabelle 4-133: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH kleinere Blutung – Interaktions-p-Werte.....	191
Tabelle 4-134: Endpunkt ISTH kleinere Blutung in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie.....	192
Tabelle 4-135: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Alle Blutungen – Interaktions-p-Werte.....	195
Tabelle 4-136: Endpunkt Alle Blutungen in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie.....	196
Tabelle 4-137: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – Interaktions-p-Werte.....	199
Tabelle 4-138: Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie.....	200
Tabelle 4-139: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Interaktions-p-Werte.....	203
Tabelle 4-140: Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie.....	204
Tabelle 4-141: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) – Interaktions-p-Werte.....	206
Tabelle 4-142: Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie.....	207
Tabelle 4-143: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität – Interaktions-p-Werte.....	210
Tabelle 4-144: Endpunkt Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie.....	211
Tabelle 4-145: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche – entfällt.....	224

Tabelle 4-146: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – entfällt	225
Tabelle 4-147: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>– entfällt	225
Tabelle 4-148: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx>in RCT für indirekte Vergleiche – entfällt.....	226
Tabelle 4-149: Ergebnisse für <Endpunkt xxx>aus RCT für indirekte Vergleiche – entfällt.....	226
Tabelle 4-150: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien – entfällt.....	228
Tabelle 4-151: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>– entfällt	228
Tabelle 4-152: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx>– nicht randomisierte vergleichende Studien – entfällt.....	229
Tabelle 4-153: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>– entfällt	231
Tabelle 4-154: Zusatznutzen von Apixaban nach Wahrscheinlichkeit und Ausmaß hinsichtlich aller patientenrelevanten Endpunkte	237
Tabelle 4-155: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	239
Tabelle 4-156: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens – entfällt.....	240
Tabelle 4-157: Abgeschlossene, laufende und abgebrochene Studien des zu bewertenden Arzneimittels Apixaban aus der Studienregistersuche in ClinicalTrials.gov.....	249
Tabelle 4-158: Abgeschlossene, laufende und abgebrochene Studien des zu bewertenden Arzneimittels Apixaban aus der Studienregistersuche in ICTRP	250
Tabelle 4-159 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel – entfällt	252
Tabelle 4-160 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel – entfällt.....	253
Tabelle 4-161 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARISTOTLE (CV185030).....	255
Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ARISTOTLE (CV185030)	272

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – entfällt –.....	54
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx>aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel>versus <Vergleichstherapie>– entfällt	69

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARISTOTLE	Apixaban for Reduction In STroke and Other ThromboemboLic Events in Atrial Fibrillation
ASS	Acetylsalicylsäure
AVERROES	Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment
BMI	Body Mass Index
CHADS ₂ -Score	Congestive heart failure, hypertension, age, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte (Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
HR	Hazard Ratio
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MTC	Mixed Treatment Comparison
NVAF	Non-valvular atrial fibrillation (nicht-valvuläres Vorhofflimmern)
NYHA	New York Heart Association
RCT	Randomized Controlled Trial
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTR	Time in therapeutic range (Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VKA	Vitamin-K-Antagonist
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Grundlage dieses Dossiers zur Nutzenbewertung ist die evidenzbasierte Medizin (EbM) und ihre Methodik zur Beantwortung einer medizinischen Fragestellung. Die Struktur orientiert sich dabei an den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (1).

Im Rahmen dieses Nutzendossiers wird dabei folgende medizinische Fragestellung untersucht:

Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen bei der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien mit der 2-mal täglichen oralen Gabe von 5 mg Apixaban (bzw. 2,5 mg Apixaban bei einer Untergruppe der Patienten) gegenüber der oralen Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) in einem Zielbereich der International Normalized Ratio (INR) von 2,0 bis 3,0 (zweckmäßige Vergleichstherapie) bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren, die für eine VKA-Therapie geeignet sind, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte?

Datenquellen

In zwei öffentlich zugänglichen Studienregistern (clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)) wurden alle klinischen Studien von Apixaban von zwei unabhängigen Reviewern am 30.07.2012 gesucht, eine Aktualisierung der Suche wurde am 21.11.2012 vorgenommen.

Es wurden ohne generelle Einschränkungen Studien zu Apixaban im Indikationsgebiet Vorhofflimmern gesucht. Die Bewertung erfolgte auf der Grundlage der Daten aus den finalen Berichten der Zulassungsstudie ARISTOTLE.

Eine bibliographische Recherche war gemäß VerfO des G-BA nicht erforderlich, da keines der genannten Kriterien für die Notwendigkeit einer Suche erfüllt war.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Anhand definierter und begründeter Ein- und Ausschlusskriterien wurden diejenigen Studien identifiziert, die für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie VKA relevant sind.

Folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt sein, damit die Studien in die Bewertung eingeschlossen wurden:

<u>Patientenpopulation</u>	Erwachsene mit NVAf und einem oder mehreren Risikofaktoren für Schlaganfall, die für eine VKA-Therapie geeignet sind
<u>Intervention</u>	Behandlung mit Apixaban 2-mal tägl. 5 mg oral (bzw. 2-mal tägl. 2,5 mg oral)
<u>Vergleichstherapie</u>	Behandlung mit einem VKA (Phenprocoumon oder Warfarin) mit INR-Zielbereich von 2,0-3,0
<u>Endpunkte</u>	Mindestens einer der in Abschnitt 4.2.1 aufgelisteten patientenrelevanten Endpunkte
<u>Studientyp</u>	Randomisierte, doppelblinde, kontrollierte klinische Phase-III-Studie
<u>Studiendauer</u>	Durchschnittliche Behandlungsdauer ≥ 1 Jahr
<u>Publikationstyp</u>	Studienbericht oder Vollpublikation

Bei Vorliegen eines der folgenden Ausschlusskriterien wurden Studien nicht in die Bewertung eingeschlossen:

<u>Patientenpopulation</u>	Patienten unter 18 Jahren, Schwangere oder stillende Frauen, Patienten mit valvulärem Vorhofflimmern, Patienten ohne jeglichen Risikofaktor, Patienten mit anderer Indikation als Vorhofflimmern, Patienten, die ungeeignet für eine VKA-Therapie sind
<u>Intervention</u>	Behandlung mit abweichenden Dosierungen von Apixaban oder gar keine Therapie mit Apixaban
<u>Vergleichstherapie</u>	Vom Einschlusskriterium abweichende oder keine Vergleichstherapie
<u>Endpunkte</u>	Keiner der in Abschnitt 4.2.1 aufgelisteten patientenrelevanten Endpunkte
<u>Studientyp</u>	Keine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte klinische Phase-III-Studie
<u>Studiendauer</u>	Durchschnittliche Behandlungsdauer < 1 Jahr
<u>Publikationstyp</u>	Kein Studienbericht oder Vollpublikation, Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Gemäß den Vorgaben aus § 5 VerfO des G-BA vom 20.01.2011 (1) ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dann festgestellt, wenn die Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte nachgewiesen werden kann. Vorrangig sind für den Nachweis randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien nach internationalem Standard der EbM zu berücksichtigen, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind. Für die ARISTOTLE-Studie liegt ein vollständiger Studienbericht vor, der die Kriterien des CONSORT-2010-Statements erfüllt.

Als patientenrelevante Endpunkte wurden identifiziert:

- Gesamtmortalität
- Kardiovaskuläre Mortalität
- Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie
- Schlaganfall
- Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache
- Ischämischer Schlaganfall
- Schlaganfall unbekannter Ursache
- Hämorrhagischer Schlaganfall
- Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall
- Zur Behinderung führender Schlaganfall
- Tödlicher Schlaganfall
- Systemische Embolie
- Myokardinfarkt
- ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) größere Blutung
- ISTH intrakranielle größere Blutung
- ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)
- ISTH größere gastrointestinale Blutung
- Tödliche Blutung
- ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung
- ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung
- ISTH kleinere Blutung
- Alle Blutungen
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
- Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität

Im Anschluss an die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG (2).

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der ARISTOTLE-Studie konnte die Ergebnissicherheit bei nachgewiesenem Zusatznutzen durchgehend als **Beleg** klassifiziert werden.

Die Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgte anhand der in Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (3) vorgegebenen Definition der Nutzenklassifizierung.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Ziel der Antikoagulation bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren ist die Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien. Zugleich ist es therapeutisches Ziel, das mit der Antikoagulation verbundene Risiko von Blutungskomplikationen so gering wie möglich zu halten.

Die Messung der Erreichung dieser therapeutischen Ziele erfolgte in ARISTOTLE durch den primären Wirksamkeitsendpunkt „Schlaganfall oder systemische Embolie“ sowie den primären Sicherheitsendpunkt „ISTH größere Blutung“.

Für beide therapeutischen Ziele konnte Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie VKA im direkten Vergleich seine Überlegenheit nachweisen.

Für den patientenrelevanten primären Wirksamkeitsendpunkt „Schlaganfall oder systemische Embolie“ konnte durch Apixaban für die betroffenen Patienten eine signifikante Risikoreduktion“ um 20,8% gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erzielt werden.

Die Reduktion des Schlaganfallrisikos durch Apixaban beruht insbesondere auf der signifikanten Risikoreduktion des hämorrhagischen Schlaganfalls um 48,8%, während keine signifikante Risikoreduktion für Schlaganfällen anderer Genese erzielt werden konnte. Für Schlaganfälle mit tödlichem Ausgang konnte eine Risikoreduktion in Höhe von 41,2% erzielt werden.

Das Risiko der Gesamtmortalität konnte durch die Senkung dieser schwerwiegenden krankheitsbezogenen Ereignisse signifikant um 10,6% gegenüber VKA gesenkt werden.

Zusätzlich zur Überlegenheit bezüglich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte konnte Apixaban auch eine Überlegenheit bei den Sicherheitsendpunkten durch eine deutliche Risikoreduktion für Blutungskomplikationen gegenüber VKA nachweisen.

Für den primären Sicherheitsendpunkt „ISTH größere Blutung“ wurde gegenüber VKA eine signifikante Risikoreduktion für größere Blutungen um 30,6% nachgewiesen.

Bedeutsam für die Sicherheit sind insbesondere die therapeutisch nur schwer beherrschbaren intrakraniellen größeren Blutungen. Für diese konnte Apixaban eine Risikoreduktion um 58,0% gegenüber VKA erzielen. In der Gesamtbetrachtung aller Blutungen zeigt Apixaban einen signifikanten Rückgang um 28,6% gegenüber VKA.

Bezüglich unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) konnte unter Apixaban eine signifikante Risikoreduktion um 6,9% bzw. 6,2% erzielt werden.

Auch gemessen an Therapieabbrüchen aufgrund UE konnte Apixaban mit einer Risikoreduktion um 10,7% seine Überlegenheit gegenüber VKA nachweisen.

Die integrative Betrachtung der wesentlichen patientenrelevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte erfolgte durch einen Kombinationsendpunkt, der die Endpunkte Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität umfasst. In dieser Gesamtbetrachtung der für den klinischen Nutzen relevanten Endpunkte zeigt Apixaban eine signifikante Risikoreduktion um 15,0% gegenüber VKA.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Eine Abwägungsentscheidung zwischen Nutzen und Schaden muss an keiner Stelle vorgenommen werden, da in beiden Kategorien gleichgerichtete Effekte zu Gunsten von Apixaban nachweisbar sind.

Aus vorhandenen Unterschieden bei einzelnen Subgruppen lässt sich kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Apixaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie profitieren. Vielmehr besteht wegen der Konsistenz der Ergebnisse über alle Subgruppen hinweg ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen für alle Patienten, die einer Schlaganfall-Prophylaxe bedürfen.

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nach den Kriterien der AM-NutzenV (3) als **erheblich** einzustufen, da in der Gesamtschau gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens erzielt wird. Dieser erhebliche Zusatznutzen erstreckt sich dabei sowohl auf die Reduktion der Gesamtmortalität als auch auf die Reduktion schwerwiegender Symptome bzw. schwerwiegender Nebenwirkungen.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Apixaban ist in Deutschland zugelassen zur „Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II)“ (4), (5).

In diesem Dossier soll folgende Frage beantwortet werden:

Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen bei der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien mit der 2-mal täglichen oralen Gabe von 5 mg Apixaban (bzw. 2,5 mg Apixaban bei einer Untergruppe der Patienten) gegenüber der oralen Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) in einem Zielbereich der International Normalized Ratio (INR) von 2,0-3,0 (zweckmäßige Vergleichstherapie) bei erwachsenen Patienten mit NVAf und einem oder mehreren Risikofaktoren (s. o.), die für eine VKA-Therapie geeignet sind, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte?

Für den Einschluss relevanter Studien wurden folgende Kriterien ausgewählt:

Patientenpopulation

In die Bewertung wurden Studien mit erwachsenen Männern und Frauen (Alter ≥ 18 Jahre) mit NVAf und einem oder mehreren Risikofaktoren (s. o.) eingeschlossen, die eine

Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien benötigen und keine Kontraindikationen gegen Apixaban oder einen VKA (Warfarin oder Phenprocoumon) aufwiesen. Im Folgenden sind die Kontraindikationen gemäß aktueller Fachinformation für den Einsatz von Coumadin[®] (Wirkstoff Warfarin) (6), Phenprogamma[®] (Wirkstoff Phenprocoumon) (7) sowie ELIQUIS[®] (Wirkstoff Apixaban) (4), (5) aufgeführt.

Kontraindikationen für Warfarin:

- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Warfarin-Natrium oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Mangelnde Compliance (Patienten, bei denen aufgrund unterschiedlichster Ursachen (z. B. Demenz, Alkoholismus, Psychosen u. a. m.) eine regelmäßige Arzneimiteleinnahe und die Durchführung der erforderlichen Kontrolluntersuchungen nicht gewährleistet werden kann, sollten kein Warfarin erhalten).
- Bekanntes Krampfleiden oder Zustände, die zu Krampfanfällen disponieren.
- Schwangerschaft (Ausnahme: absolute Indikation zur Antikoagulation bei lebensbedrohlicher Heparinunverträglichkeit).
- Abortus imminens, Placenta praevia, Eklampsie, Präeklampsie.
- Eine Antikoagulationstherapie mit Coumadin ist kontraindiziert, wenn bei einem Patienten die Gefahr einer Blutung als größer eingeschätzt wird als der zu erwartende klinische Nutzen. Hierbei handelt es sich in der Regel um Patienten mit Erkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsbereitschaft oder einem erhöhten Risiko durch Blutungen einhergehen (Störungen der Hämatopoese, vorbestehende Gerinnungsdefekte, Leberparenchymerkrankungen, manifeste Niereninsuffizienz mit Urämie, schwere Thrombozytopenie).
- Kürzliche oder geplante Untersuchung des Zentralnervensystems, chirurgische Eingriffe am ZNS oder am Auge, große, offene Wunden als Folge traumatischer Untersuchungen bzw. chirurgischer Eingriffe. Nach urologischen Untersuchungen solange Makrohämaturie besteht.
- Bei floriden Ulzera oder anderen lokalen Veränderungen mit erhöhtem Risiko für Blutungen im Magen-Darm-Trakt, den Harnwegen oder den Atemwegen.
- Bei zerebrovaskulärer Blutung oder Apoplexie; zerebralem Aneurysma und anderen Gefäßmalformationen, Aortendissektion, fortgeschrittener Arteriosklerose, Perikarditis mit und ohne Perikarderguss.
- Bakterielle Endokarditis.
- ZNS-Trauma (Untersuchungen eingeschlossen), Retinopathie mit Blutungsrisiko.
- Bei fixierter und behandlungsrefraktärer arterieller Hypertonie (>200/105 mmHG).
- Kavernöse Lungentuberkulose.
- Spinale Punktionen und andere diagnostische oder therapeutische Maßnahmen mit der Möglichkeit unkontrollierbarer Blutungen; rückenmarksnahe Regionalanästhesien.

Kontraindikationen für Phenprocoumon:

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Phenprocoumon oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Erkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsbereitschaft einhergehen, z. B. hämorrhagische Diathesen; schwere Thrombozytopenie; Leberparenchymerkrankungen; manifeste Niereninsuffizienz.
- Erkrankungen, bei denen eine Läsion bzw. der Verdacht einer Läsion des Blutgefäßsystems besteht, z. B. Ulzera im Magen-Darm-Bereich; dissezierendes Aortenaneurysma; Hirnarterienaneurysma; Apoplexie; Traumen oder chirurgische Eingriffe am ZNS; Operationen am Auge; Retinopathien mit Blutungsrisiko; floride Endocarditis lenta; Pericarditis; fortgeschrittene Arteriosklerose.
- Kavernöse Lungentuberkulose; urologische Operationen, solange Makrohämaturie besteht.
- Ausgedehnte offene Wunden (auch nach chirurgischen Eingriffen).
- Abortus imminens.
- Fixierte und behandlungsrefraktäre Hypertonie (>200/105 mmHg); Hinweis: Bei allen Patienten mit Bluthochdruck ist wegen des erhöhten Risikos schwerer Blutungen die Indikation für eine Antikoagulation unter besonders sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko zu stellen.
- Schwangerschaft (Ausnahme: absolute Indikation zur Antikoagulation bei lebensbedrohlicher Heparinunverträglichkeit).

Kontraindikationen für Apixaban:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Klinisch relevante akute Blutung.
- Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind.
- Läsionen oder klinische Situationen mit hohem Risiko einer schweren Blutung wie z. B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien.
- Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z. B. unfraktionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie von oder auf Apixaban (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn unfraktioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen- oder arteriellen Katheters zu erhalten.

Darüber hinaus wurden schwangere und stillende Frauen nicht in die Studien eingeschlossen.

Intervention

Als Intervention ist in diesem Dossier eine Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAF und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II) mit Apixaban in der zugelassenen Dosierung anzusehen.

Vergleichstherapie

Als Vergleichstherapie ist in diesem Dossier eine Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAF und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II) durch orale Antikoagulation mit einem VKA (Warfarin oder Phenprocoumon) in einem INR-Zielbereich von 2,0-3,0 anzusehen. Dies entspricht den Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (8).

Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden aus den prädefinierten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkten definiert (Abschnitt 4.2.5.2) und in den identifizierten Studien überprüft:

- Gesamtmortalität
- Kardiovaskuläre Mortalität
- Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie
- Schlaganfall
- Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache
- Ischämischer Schlaganfall
- Schlaganfall unbekannter Ursache
- Hämorrhagischer Schlaganfall
- Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall
- Zur Behinderung führender Schlaganfall
- Tödlicher Schlaganfall
- Systemische Embolie
- Myokardinfarkt
- ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) größere Blutung
- ISTH intrakranielle größere Blutung
- ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)
- ISTH größere gastrointestinale Blutung
- Tödliche Blutung

- ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung
- ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung
- ISTH kleinere Blutung
- Alle Blutungen
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
- Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität

Studientypen

Als Studientypen wurden ausschließlich methodisch hochwertige, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte klinische Studien (RCTs) zugelassen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um die Studien zu identifizieren, die für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Studienendpunkte sowie das Studiendesign; eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-1.

Population

Es wurden gemäß Zulassung von Apixaban (4), (5) von Apixaban Erwachsene mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor für Schlaganfall, die für eine VKA-Therapie geeignet sind, eingeschlossen. Als Risikofaktoren wurden Schlaganfall oder TIA in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahre, Bluthochdruck, Diabetes mellitus oder symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II).

Intervention und Vergleichstherapie

Als Intervention ist in diesem Dossier eine Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAF und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II) mit Apixaban in der zugelassenen Dosierung anzusehen.

Als Vergleichstherapie ist in diesem Dossier eine Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAF und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II) durch orale Antikoagulation mit einem VKA (Warfarin oder Phenprocoumon) in einem INR-Zielbereich von 2,0-3,0 anzusehen. Dies entspricht den Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (8).

Endpunkte

Mindestens einer der in Abschnitt 4.2.1 definierten patientenrelevanten Endpunkte musste in den Studien untersucht worden sein.

Studientypen

Es wurden ausschließlich methodisch hochwertige, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte klinische Studien (RCTs) berücksichtigt. RCT bieten – nach Meta-Analysen und systematischen Reviews – die höchste Evidenz; ihre Ergebnisse sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet, sofern die Studien methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden.

Studiendauer

Da es sich bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern um eine chronische Erkrankung handelt, sollte die orale Antikoagulation dauerhaft erfolgen (4), (5). Als Studiendauer wurde daher eine durchschnittliche Behandlungsdauer der Patienten von mindestens 1 Jahr gewählt. Vor dem Hintergrund der gegebenen Indikation ist bei entsprechend großem Stichprobenumfang davon auszugehen, patientenrelevante Endpunkte zu beobachten wie indikationsbezogene Morbidität, Mortalität und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse.

Publikationstyp

Als Publikationstyp wurden nur Studien eingeschlossen, die als Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar waren und bei denen die Publikation den Kriterien des CONSORT Statements genügte. Studien, die sich noch in der Rekrutierungsphase befanden, wurden ebenso ausgeschlossen wie Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation.

Tabelle 4-1 fasst die Ein- und Ausschlusskriterien zusammen:

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in die Nutzenbewertung

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	Erwachsene mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren für Schlaganfall wie vorausgegangener Schlaganfall oder TIA, Alter ≥ 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II), die für eine VKA-Therapie geeignet sind	A1	<ul style="list-style-type: none"> ■ Patienten unter 18 Jahren ■ Schwangere oder stillende Frauen ■ Patienten mit valvulärem Vorhofflimmern ■ Patienten ohne jeglichen Risikofaktor ■ Patienten mit anderer Indikation als Vorhofflimmern ■ Patienten, die ungeeignet für eine VKA-Therapie sind
Intervention	E2	Behandlung mit Apixaban 2-mal tägl. 5 mg oral (bzw. 2-mal tägl. 2,5 mg oral bei einer Untergruppe der Patienten)	A2	Behandlung mit abweichenden Dosierungen von Apixaban oder gar keine Therapie mit Apixaban
Vergleichstherapie	E3	Behandlung mit einem VKA (Phenprocoumon oder Warfarin) mit INR-Zielbereich von 2,0-3,0	A3	Vom Einschlusskriterium abweichende oder keine Vergleichstherapie (Kontrollgruppe)
Endpunkte	E4	Mindestens einer der in Abschnitt 4.2.1 aufgelisteten patientenrelevanten Endpunkte	A4	Keiner der in Abschnitt 4.2.1 aufgelisteten patientenrelevanten Endpunkte
Studientyp	E5	Randomisierte, doppelblinde, kontrollierte klinische Phase-III-Studie (RCT)	A5	Keine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte klinische Phase-III-Studie (RCT)
Studiendauer	E6	Durchschnittliche Behandlungsdauer ≥ 1 Jahr	A6	Durchschnittliche Behandlungsdauer < 1 Jahr
Publikationstyp	E7	Studienbericht oder Vollpublikation	A7	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation ■ Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation

INR = International Normalized Ratio; NYHA = New York Heart Association; RCT = Randomized Controlled Trial; TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens zwölf Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für die Identifizierung von relevanten Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Apixaban war keine bibliografische Literaturrecherche erforderlich, da in der Indikation „Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren“ keine Zulassungen vorliegen, die mehr als zwölf Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Zudem wurden keine indirekten Vergleiche zur Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Es wurden daher keine bibliographischen Literaturrecherchen durchgeführt. Dieser Abschnitt enthält folglich keine Angaben, und Anhang 4-C verbleibt ebenfalls leer.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Im Rahmen der Studienregistersuche wurden folgende öffentlich zugängliche Studienregister nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht:

- <http://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced>
Datenbank (ClinicalTrials.gov) der Zulassungsbehörde FDA, der Nationalen Medizinbibliothek und der National Institutes of Health in den USA. Die Suche wurde am 30.07.2012 durchgeführt und am 21.11.2012 wiederholt.

- <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Suchportal (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal) der WHO für klinische Studien. Die Suche wurde am 30.07.2012 durchgeführt und am 21.11.2012 wiederholt.

Eine Suche im Studienregister ClinicalStudyResults.org war nicht möglich, da dieses online nicht mehr zu erreichen ist.

Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer jeweils angepassten Suchstrategie durchgeführt. Es wurden keine generellen Einschränkungen (z. B. Jahreseinschränkungen oder Einschränkungen zur Studienphase) der Recherche zu Apixaban im Indikationsgebiet Vorhofflimmern vorgenommen. Detaillierte Angaben zum Datum der Suche, zur Suchstrategie und zu den Ergebnissen der Suche sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Suche wurde am 30.07.2012 durchgeführt und am 21.11.2012 wiederholt. Bei der wiederholten Suche am 21.11.2012 haben sich keine weiteren Treffer gegenüber der Recherche vom 30.07.2012 ergeben.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die inhaltliche Selektion der gemäß Abschnitt 4.2.3.3 (Studienregister-Recherche) identifizierten Studien wurde unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien anhand von Titel und Abstracts unabhängig von zwei Reviewern selektiert. Diskrepanzen kamen nicht zustande und wären ggf. durch Diskussion oder das Hinzuziehen eines dritten Reviewers aufgelöst worden. Titel und Abstracts waren in allen Fällen so eindeutig, dass der nächste Selektionsschritt – die Sichtung der Volltexte – nicht erforderlich war. Die selektierten Studien wurden mit den Studien des pharmazeutischen Unternehmers abgeglichen; wären über die Studienregisterrecherche weitere, bisher nicht berücksichtigte Studien identifiziert worden, wären diese mit den Studien des pharmazeutischen Unternehmers in einen Studienpool zusammengeführt worden.

Ergebnisse für Abschnitt 4.2.3.2 (bibliografische Literaturrecherche) können nicht berichtet werden, da eine bibliographische Literaturrecherche zu Apixaban nicht erforderlich war.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende

endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-G):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die eingesetzte Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotenzials entsprach den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Diskrepanzen kamen nicht zustande und wären sonst durch Diskussion oder das Hinzuziehen eines dritten Reviewers aufgelöst worden.

Die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse wurden für jede eingeschlossene Studie und jeden patientenrelevanten Endpunkt separat beurteilt, wobei endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte gemäß den Vorgaben und den Bewertungsbögen in Anhang Anhang 4-G systematisch extrahiert und bewertet wurden.

Für die Bewertung eines Endpunktes wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend auf Studienebene anhand der unter A im grauen Kasten aufgeführten Kriterien entweder als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Falls bereits diese Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den betreffenden Endpunkt ebenfalls als „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter B im grauen Kasten aufgeführten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Im Fall der Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wurden die Daten nicht aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Vielmehr wurde eine derartige Klassifizierung zur Diskussion heterogener Studienergebnisse und zur Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise herangezogen.

Im Anschluss an die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit erfolgte die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG (2).

Zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene wurden folgende Kategorien gemäß IQWiG herangezogen (2):

- *Hohe Ergebnissicherheit:* Ergebnis einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial.
- *Mäßige Ergebnissicherheit:* Ergebnis einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial.
- *Geringe Ergebnissicherheit:* Ergebnis einer nicht randomisiert vergleichenden Studie.

Die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt erfolgte auf Basis der Anforderungen des IQWiG (2).

Tabelle 4-2: Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens nach IQWiG-Kriterien

Aussage (Wahrscheinlichkeit)	Anforderung		
	Anzahl der Studien	Ergebnissicherheit	Effekt
Beleg	≥2	Mehrheitlich hoch	Gleichgerichtet ^a
Hinweis	≥2	Mehrheitlich mäßig	Gleichgerichtet ^a
	1	Hoch	Statistisch signifikant
Anhaltspunkt	≥2	Mehrheitlich gering	Gleichgerichtet ^a
	1	Mäßig	Statistisch signifikant

a: Erläuterung des Begriffs im nachfolgenden Text.

Wenn mehrere Studien für eine Fragestellung vorlagen, waren gleichgerichtete Effekte (Konsistenz der Ergebnisse) notwendige Voraussetzung für die Ableitung von Belegen, Hinweisen und Anhaltspunkten. Gleichgerichtete Effekte lagen zum einen dann vor, falls eine quantitative Zusammenfassung sinnvoll war und die Meta-Analyse der Studien einen statistisch signifikanten Effekt zeigte. Falls eine Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar war, lagen gleichgerichtete Effekte dann vor, falls im Rahmen einer qualitativen Zusammenfassung die Effektrichtung des Großteils der Studien dieselbe war und die Effekte dieser Studien mehrheitlich statistisch signifikant waren. Regelmäßig bedeutet „der Großteil der Studien“, dass diese Studien in einer Meta-Analyse ein Gesamtgewicht von mindestens 80% aufwiesen. Der Begriff „mehrheitlich“ war analog als Gesamtgewicht von mindestens 50% zu verstehen.

Wenn nur eine Studie für eine Fragestellung zur Verfügung stand, wurden für die Ableitung eines Nutzenbelegs besondere Anforderungen an diese Studie und ihre Ergebnisse analog zur European Medicines Agency (EMA) gestellt (9). Die Ableitung eines Nutzenbelegs aus nur einer Studie wurde bereits bei der Nutzenbewertung von Ticagrelor durch das IQWiG aufgrund der besonderen Güte (Design und Größe) der betreffenden Studie bestätigt (10).

Bei der Ableitung eines Nutzenbelegs aus einer Studie wurden neben der Größe der betreffenden Studie folgende Aspekte (9) berücksichtigt:

- Interne Validität (keine Anzeichen potenzieller Verzerrung).
- Externe Validität (Studienpopulation entspricht den zu behandelnden Patienten).
- Klinische Relevanz (Effektgröße).
- Ausmaß statistischer Signifikanz (z. B. enge Konfidenzintervalle).
- Datenqualität.
- Interne Konsistenz (gleichartige Effekte in allen vorab definierten Subgruppen bei allen wichtigen Endpunkten).
- Kein dominierender Zentrumseffekt (weder bei Probandenzahl noch bei Effektgröße).
- Plausibilität der überprüften Hypothese.

Wenn keine der Anforderungen für Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt erfüllt wurde, erfolgte die Klassifizierung bei dem jeweiligen patientenrelevanten Endpunkt als kein nachgewiesener Zusatznutzen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studie in Abschnitt 4.3.1 im Unterabschnitt 4.3.1.2 und den zugehörigen Anhängen erfolgte auf Basis der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements sowie der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart. Daher wurden die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Zu folgenden Patientencharakteristika in der eingeschlossenen Studie werden Ergebnisse dargestellt:

- nicht-valvuläres Vorhofflimmern (NVAf) bei Einschluss in die Studie oder zwei oder mehr per Elektrokardiogramm (EKG) dokumentierte Episoden von NVAf im Abstand von mindestens zwei Wochen in den zwölf Monaten vor Einschluss in die Studie und jeweils mit einem oder mehreren Risikofaktoren wie
 - Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese
 - Alter ≥ 75 Jahre
 - behandlungsbedürftiger Bluthochdruck
 - Diabetes mellitus
 - symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II) in den drei Monaten vor Studieneinschluss
- Erwachsene (Männer und Frauen ≥ 18 Jahre)
- Patienten mit bzw. ohne Vorbehandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (VKA)
- Subgruppen: Patientencharakteristika nach folgenden Eigenschaften (weitere Einzelheiten vgl. Abschnitt 4.2.5.5):
 - Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) nach Studienzentren
 - Studienzentren mit TTR $<$ Median / \geq Median
 - Studienzentren mit TTR $< 1.$ Quartil (Q) / $\geq 1.$ Q – $<$ Median / \geq Median – $< 3.$ Q / $\geq 3.$ Q
 - vorausgegangene VKA-Therapie (ja / nein)
 - Apixaban-Dosis (2-mal tgl. 2,5 mg / 2-mal tgl. 5 mg)
 - geographische Region (Nordamerika / Lateinamerika / Europa / Asien/Pazifischer Raum)

- Alter (<65 Jahre / 65 - <75 Jahre / ≥75 Jahre)
- Geschlecht (Männer / Frauen)
- weibliche Altersgruppe (≤50 Jahre / >50 Jahre)
- Ethnie (weiß / schwarz oder afroamerikanisch / asiatisch / andere)
- Volkszugehörigkeit (lateinamerikanisch / nicht lateinamerikanisch)
- Gewicht (≤60 kg / >60 kg)
- Body Mass Index (BMI) (≤28 kg/m² / >28-33 kg/m² / >33 kg/m²)
- Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung gemäß berechneter Kreatinin-Clearance (schwer oder moderat [≤50 ml/min] / mild [>50-80 ml/min] / keine [>80 ml/min])
- Anzahl Risikofaktoren (≤1 / ≥2)
- CHADS₂-Score (≤1 / 2 / ≥3)
- vorausgegangener Schlaganfall oder TIA (ja / nein)
- Alter ≥75 Jahre (ja / nein)
- Diabetes mellitus (ja / nein)
- behandlungsbedürftiger Bluthochdruck (ja / nein)
- Herzinsuffizienz (ja / nein)
- ASS bei Randomisierung (ja / nein)
- Clopidogrel bei Randomisierung (ja / nein)
- Art des NVAf (permanent oder persistierend / paroxysmal)
- ASS als Begleitmedikation während der Behandlungszeit (ja / nein)
- ASS und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit (ja / nein)

Endpunkte

Die patientenrelevanten Endpunkte in der eingeschlossenen Studie, zu denen Ergebnisse dargestellt werden, sind in Tabelle 4-3 zusammen aufgeführt mit einer Kurzbegründung. Weiterführende Erläuterungen finden sich im nachfolgenden Text. Die aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte umfassen die Aspekte „Verlängerung des Überlebens“ (Kategorie Mortalität), „Verbesserung des Gesundheitszustands“ (Kategorie Morbidität) sowie „Verringerung von Nebenwirkungen“ (Kategorie Nebenwirkungen) gemäß AM-NutzenV (3) (Tabelle 4-3).

Endpunkte zu den Aspekten „Verkürzung der Krankheitsdauer“ sowie „Verbesserung der Lebensqualität“ sind in der eingeschlossenen Studie nicht untersucht worden.

Tabelle 4-3: Patientenrelevante Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden

Prädefinierter Studienendpunkt	Kurzbeurteilung für die Aufnahme als patientenrelevanten Endpunkt nach Kategorie		
	Mortalität	Morbidität	Nebenwirkungen
Gesamtmortalität	X		
Kardiovaskuläre Mortalität	X		
Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie		X	
Schlaganfall		X	
Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache		X	
Ischämischer Schlaganfall		X	
Schlaganfall unbekannter Ursache		X	
Hämorrhagischer Schlaganfall		X	
Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall	X	X	
Zur Behinderung führender Schlaganfall		X	
Tödlicher Schlaganfall	X		
Systemische Embolie		X	
Myokardinfarkt		X	
ISTH größere Blutung			X
ISTH intrakranielle größere Blutung			X
ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)			X
ISTH größere gastrointestinale Blutung			X
Tödliche Blutung			X
ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung			X
ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung			X
ISTH kleinere Blutung			X
Alle Blutungen			X
Unerwünschte Ereignisse (UE)			X
Schwerwiegende UE (SUE)			X
Therapieabbruch wegen UE			X
Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität	X	X	X

ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis (11).

Begründung der Patientenrelevanz der Endpunkte

Vorhofflimmern ist mit erhöhter Mortalität verbunden und insbesondere ein bedeutsamer Risikofaktor für das Auftreten eines Schlaganfalles und anderer thromboembolischer Ereignisse (12), (13). Hauptziele der Antikoagulationsbehandlung bestehen daher gemäß den aktuellen ESC-Leitlinien in der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien sowie der Reduktion der Mortalität (12), (13).

Die Endpunkte „Gesamtmortalität“, „Kardiovaskuläre Mortalität“, sowie „Tödlicher Schlaganfall“ sind jeweils der Kategorie „Mortalität“ zuzuordnen (Tabelle 4-3) und sind daher gemäß AM-NutzenV (3) patientenrelevante Endpunkte, da ihre Reduktion zur Verlängerung des Überlebens führt.

Der Endpunkt „Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall“ ist den Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zuzuordnen (Tabelle 4-3) und ist daher gemäß AM-NutzenV (3) ein patientenrelevanter Endpunkt, da seine Reduktion zur Verlängerung des Überlebens und zur Verbesserung des Gesundheitszustands führt.

Die Endpunkte „Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie“, „Schlaganfall“, „Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache“, „Ischämischer Schlaganfall“, „Schlaganfall unbekannter Ursache“, „Hämorrhagischer Schlaganfall“, „Zur Behinderung führender Schlaganfall“, „Systemische Embolie“ sowie „Myokardinfarkt“ sind jeweils der Kategorie „Morbidität“ zuzuordnen (Tabelle 4-3). Diese Endpunkte sind daher gemäß AM-NutzenV (3) patientenrelevante Endpunkte, da ihre Reduktion zur Verbesserung des Gesundheitszustands führt.

Alle bisher verfügbaren Antikoagulanzen verstärken aufgrund ihres Wirkungsmechanismus die Blutungsneigung. Die weitestgehende Vermeidung von Blutungen und damit verbundener Komplikationen ist daher ebenfalls ein Therapieziel bei der Antikoagulationsbehandlung zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern (12), (13). Die Endpunkte „ISTH größere Blutung“, „ISTH intrakranielle größere Blutung“, „ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)“, „ISTH größere gastrointestinale Blutung“, „Tödliche Blutung“, „ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung“, „ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung“, „ISTH kleinere Blutung“ sowie „Alle Blutungen“ sind jeweils der Kategorie „Nebenwirkungen“ zuzuordnen (Tabelle 4-3). Diese Endpunkte sind daher gemäß AM-NutzenV (3) patientenrelevante Endpunkte, da ihre Reduktion zur Verringerung von Nebenwirkungen führt.

Die Berücksichtigung unerwünschter Ereignisse (UE) dient der Gesamtschau von Zusatznutzen- und Schadensaspekten im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Die Gesamtrate von UE („Unerwünschte Ereignisse (UE)“) ist patientenrelevant, da es insbesondere bei neuen Arzneimitteln wichtig ist, möglichst frühzeitig Signale zur

Verträglichkeit zu identifizieren. Schwerwiegende UE (SUE) sind in der GCP-Verordnung definiert (14) und haben immer Patientenrelevanz. Der dauerhafte Therapieabbruch einer Medikation wegen UE ist immer mit einem erheblichen Mehraufwand durch Therapieumstellung verbunden und betrifft den Patienten unmittelbar. Die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse (UE)“, „Schwerwiegende UE (SUE)“ sowie „Therapieabbruch wegen UE“ sind jeweils der Kategorie „Nebenwirkungen“ zuzuordnen (Tabelle 4-3). Diese Endpunkte sind daher gemäß AM-NutzenV (3) patientenrelevante Endpunkte, da ihre Reduktion zur Verringerung von Nebenwirkungen führt.

Der Endpunkt „Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität“ ist den Kategorien „Mortalität“, „Morbidität“ und „Nebenwirkungen“ zuzuordnen (Tabelle 4-3). Dieser Endpunkt ist daher gemäß AM-NutzenV (3) ein patientenrelevanter Endpunkt, da seine Reduktion die integrative Betrachtung der Verlängerung des Überlebens, der Verbesserung des Gesundheitszustands und der Verringerung von Nebenwirkungen erlaubt.

Validität der Endpunkte

Die hohe Validität der eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte beruht auf mehreren Aspekten. Zum einen weisen die Endpunkte direkte Patientenrelevanz auf (Tabelle 4-3); es wurden keine Surrogatendpunkte verwendet. Zum anderen wurden sie mit objektiven Methoden diagnostiziert, die im Studienprotokoll definiert waren, und im Anschluss vom unabhängigen zentralen Adjudication Committee (Clinical Event Committee) auf der Basis von verblindeten klinischen Daten abschließend beurteilt (15). Nur adjudizierte Endpunkte wurden in der abschließenden Analyse berücksichtigt (15). Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte findet sich im jeweiligen Unterabschnitt von Abschnitt 4.3.1.3.1. Des Weiteren spricht das durchweg niedrige Verzerrungspotenzial (siehe jeweiligen Unterabschnitt von Abschnitt 4.3.1.3.1) ebenfalls für eine hohe Validität der eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte. Über diese grundsätzlichen Aspekte hinaus werden im Folgenden für einzelne Endpunkte weitere Validitätsaspekte beschrieben.

Der patientenrelevante Endpunkt „Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie“ wird als valide angesehen, da er die Komplikationen von Vorhofflimmern in Form von Schlaganfall und anderen thromboembolischen Ereignissen (12), (13) in gemeinsamer Betrachtung repräsentiert. Dieser Kombinationsendpunkt war der vorab definierte primäre Wirksamkeitsendpunkt in der eingeschlossenen Studie (15) und wird auch zukünftig von der EMA als solcher für entsprechende Zulassungsstudien empfohlen (16). Darüber hinaus sind die Komponenten von ähnlicher „Schwere“ (2), und die Gegenüberstellung der Ergebnisse erfolgt auch zu den Einzelkomponenten „Schlaganfall“ sowie „Systemische Embolie“ (Tabelle 4-3).

Der patientenrelevante Endpunkt „Zur Behinderung führender Schlaganfall“ wird als valide angesehen, da Behinderung nach Schlaganfall in der eingeschlossenen Studie (15) mit einer validierten Skala beurteilt wurde, der modifizierten Rankin-Skala (17), (18), (16). Ein zur Behinderung führender Schlaganfall ist durch einen Scorewert von 3-5 auf der modifizierten

Rankin-Skala definiert, ein nicht zur Behinderung führender Schlaganfall durch einen Scorewert von 0-2 (17), (18), (16). Ein tödlicher Schlaganfall hat definitionsgemäß einen Scorewert von 6 auf der modifizierten Rankin-Skala (17), (18). Der Kombinationsendpunkt „Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall“ wird ebenfalls als valide angesehen, weil die Komponenten von ähnlicher „Schwere“ sind (2) und die Gegenüberstellung der Ergebnisse auch zu den Einzelkomponenten „Zur Behinderung führender Schlaganfall“ sowie „Tödlicher Schlaganfall“ erfolgt (Tabelle 4-3).

Die Validität der patientenrelevanten Blutungsendpunkte (Tabelle 4-3) gründet sich auf der Definition der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) bei nicht-chirurgischen Patienten mit Akutbehandlung von Thromboembolien oder mit Langzeitprophylaxe von Thromboembolien wie z. B. im vorliegenden Fall von Vorhofflimmern (11). Der Endpunkt „ISTH größere Blutung“ war der vorab definierte primäre Sicherheitsendpunkt und die Endpunkte „ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ sowie „Alle Blutungen“ waren vorab definierte sekundäre Sicherheitsendpunkte in der eingeschlossenen Studie (15). Der Kombinationsendpunkt „ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ wird auch deshalb als valide angesehen, weil die Komponenten von ähnlicher „Schwere“ sind (2) und die Gegenüberstellung der Ergebnisse auch zu den Einzelkomponenten „ISTH größere Blutung“ sowie „ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung“ erfolgt (Tabelle 4-3).

Der patientenrelevante Endpunkt „Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität“ wird als valide angesehen, da er die Komplikationen von Vorhofflimmern in Form von Schlaganfall und anderen thromboembolischen Ereignissen sowie erhöhter Mortalität (12), (13) einerseits und die Komplikation von Antikoagulationsbehandlung (Blutungen) andererseits (12), (13) in gemeinsamer Betrachtung repräsentiert. Dieser Kombinationsendpunkt war ein vorab definierter sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der eingeschlossenen Studie (15). Die Komponenten sind von ähnlicher „Schwere“ (2), und die Gegenüberstellung der Ergebnisse erfolgt auch zu den Einzelkomponenten „Schlaganfall“, „Systemische Embolie“, „ISTH größere Blutung“ sowie „Gesamtmortalität“ (Tabelle 4-3).

Statistische Analyse

Da nicht alle vom G-BA im 5. Kapitel der Verfahrensordnung geforderten Analysen aus den Zulassungsunterlagen der eingeschlossenen Studie (15) vorlagen, mussten zusätzliche Analysen durchgeführt werden (19). Dazu wurden die folgenden statistischen Verfahren verwendet, wie sie im Studienbericht beschrieben sind (15).

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden die Hazard Ratios (HR) von Apixaban versus Warfarin (VKA) mit zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen (KI) im Rahmen eines proportionalen Hazardmodells nach Cox ermittelt. Das Modell schloss die Behandlungsgruppe als Kovariate ein und wurde nach geographischer Region und vorausgegangener VKA-Therapie stratifiziert. Zum Test auf

Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden Chi-Quadrat-Tests zum nominalen zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt (15).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Es wurde nur ein RCT von Apixaban versus zweckmäßige Vergleichstherapie (VKA) identifiziert. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt, da nur ein RCT von Apixaban versus zweckmäßige Vergleichstherapie (VKA) vorlag und somit auch keine Meta-Analysen durchgeführt wurden.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen sind in Tabelle 4-4 aufgeführt. Hierbei wurde nach sämtlichen 21 a priori geplanten (a) und 4 post hoc durchgeführten (b) Subgruppenanalysen der eingeschlossenen Studie unterschieden, die entsprechend gekennzeichnet sind (15).

Tabelle 4-4: Subgruppen, zu denen Ergebnisse dargestellt werden

Gruppierende Variable	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie ^a	Studienzentren mit TTR <Median (65,99%) Studienzentren mit TTR ≥Median (65,99%)
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie ^a	Studienzentren mit TTR <1. Quartil (52,35%) Studienzentren mit TTR ≥1. Quartil – <Median (65,99%) Studienzentren mit TTR ≥Median – <3. Quartil (76,50%) Studienzentren mit TTR ≥3. Quartil (76,50%)
Vorausgegangene VKA-Therapie ^a	Ja Nein
Apixaban-Dosis ^a	2-mal tgl. 2,5 mg 2-mal tgl. 5 mg
Geographische Region ^a	Nordamerika Lateinamerika Europa Asien/Pazifischer Raum
Alter ^a	<65 Jahre 65-<75 Jahre ≥75 Jahre
Geschlecht ^a	Männer Frauen
Weibliche Altersgruppe ^a	≤50 Jahre >50 Jahre
Ethnie ^a	Weiß Schwarz oder Afroamerikaner Asiatisch Andere
Volkszugehörigkeit ^a	Lateinamerikanisch Nicht lateinamerikanisch
Gewicht ^a	≤60 kg >60 kg
Body Mass Index ^a	≤28 kg/m ² >28-33 kg/m ² >33 kg/m ²
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung ^a (berechnete Kreatinin-Clearance)	Schwer oder moderat (≤50 ml/min) Mild (>50-80 ml/min) Keine (>80 ml/min)
Anzahl Risikofaktoren ^a	≤1 ≥2
CHADS ₂ -Score ^a	≤1

	2 ≥3
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA ^a	Ja Nein
Alter ≥75 Jahre ^a	Ja Nein
Diabetes mellitus ^a	Ja Nein
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck ^a	Ja Nein
Herzinsuffizienz ^a	Ja Nein
ASS bei Randomisierung ^a	Ja Nein
Clopidogrel bei Randomisierung ^b	Ja Nein
Art des Vorhofflimmerns ^b	Permanent oder persistierend Paroxysmal
ASS als Begleitmedikation während der Behandlungszeit ^b	Ja Nein
ASS und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit ^b	Ja Nein
<p>a: A priori geplante Subgruppenanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt (Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie) sowie den primären Sicherheitsendpunkt (ISTH größere Blutung) in der eingeschlossenen Studie (15).</p> <p>b: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt (Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie) sowie den primären Sicherheitsendpunkt (ISTH größere Blutung) in der eingeschlossenen Studie (15).</p> <p>ASS = Acetylsalicylsäure; CHADS₂-Score = Höhe des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR =time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist.</p>	

Gemäß den Empfehlungen des G-BA wurden die in Tabelle 4-4 aufgeführten 25 Subgruppenanalysen für jeden der 26 als patientenrelevant identifizierten Endpunkte Tabelle 4-3 durchgeführt. Damit ergibt sich eine Gesamtzahl von 650 Subgruppenanalysen.

Statistische Analyse

Für den Vergleich der beiden Behandlungen innerhalb von Subgruppen der Patienten wurden folgende Methoden verwendet. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden die Hazard Ratios (HR) von Apixaban versus Warfarin (VKA)

mit zweiseitigen 95%-KI im Rahmen eines proportionalen Hazardmodells nach Cox ermittelt. Das Modell schloss Terme für die Behandlungsgruppe ein und wurde nach vorausgegangener VKA-Therapie (mit Ausnahme der dritten Gruppe in Tabelle 4-4) stratifiziert. Zur Untersuchung von heterogenen Behandlungseffekten innerhalb von Subgruppen der Patienten wurden Interaktionstests zwischen der Behandlung und der gruppierenden Variable durchgeführt. Dazu wurde der Chi-Quadrat-Test nach Wald auf Interaktion im proportionalen Hazardmodell nach Cox verwendet, das nach vorausgegangener VKA-Therapie (mit Ausnahme der dritten Gruppe in Tabelle 4-4) stratifiziert wurde und Terme für Behandlungsgruppe, gruppierende Variable und Interaktion von Behandlung mit gruppierender Variable enthielt (15). Ein Interaktions-p-Wert von $<0,2$ wurde gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG (2) als Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Gruppen angesehen.

Darstellung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden in Form von Tabellen dargestellt. Pro patientenrelevanten Endpunkt werden zunächst die Interaktions-p-Werte bei allen Subgruppen aufgeführt. Im Anschluss daran werden jeweils pro Endpunkt die Ergebnisse für alle Patienten, für die Subgruppen „Alter“, „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie für solche Subgruppen dargestellt, bei denen der Interaktionstest einen p-Wert von $<0,2$ ergab.

Die Abbildungen zu den Forest Plots der Subgruppenanalysen pro patientenrelevanten Endpunkt finden sich in Modul 5 (Anlagen).

Interpretation der Ergebnisse

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Studienebene wurde eine Reihe von Limitationen (2) berücksichtigt. So konnten die Ergebnisse aufgrund der Vielzahl der Interaktionstests nicht konfirmatorisch interpretiert werden, da nicht für multiples Testen adjustiert wurde und somit eine hohe Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (falsch positive Ergebnisse) vorlag. Rechnerisch ergibt sich für 26 Endpunkte und je 25 Subgruppen eine Anzahl von insgesamt 650 Interaktionstests. Ein p-Wert von 0,2 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 20% behaftet. Dies bedeutet bei 650 durchgeführten Interaktionstest, dass 130 falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind (Nullhypothese, dass keine Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt). Ein p-Wert von 0,05 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% behaftet. Dies bedeutet bei 650 durchgeführten Interaktionstest, dass 33 falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind (Nullhypothese, dass keine Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt).

Des Weiteren war die eingeschlossene RCT nicht dahingehend gepowert, um Überlegenheit von Apixaban versus Warfarin in den Subgruppen zu demonstrieren (15). Die Ableitung von Aussagen aus den Effekten, die in der Gesamtgruppe beobachtet wurden, erfolgte daher unter gleichzeitiger Berücksichtigung von Hinweisen aus Interaktionstests und deren Limitationen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da ein methodisch hochwertiger RCT von Apixaban versus zweckmäßige Vergleichstherapie (VKA) vorliegt, der alle Kriterien der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllt, wurde auf die Durchführung von indirekten Vergleichen verzichtet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Status 20.11.2012)

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Nr. 1 Studie CV185030 A Phase 3, Active (Warfarin) Controlled, Randomized, Double-blind, Parallel Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apixaban in Preventing Stroke and Systemic Embolism in Subjects with Non-valvular Atrial Fibrillation (ARISTOTLE)	ja	abgeschlossen	1,7 Jahre	Apixaban oral 5 mg 2-mal tgl. (oder 2,5 mg 2-mal tgl. bei ausgewählten Patienten) + Warfarin-Placebo oral Warfarin oral für INR-Zielbereich von 2,0-3,0 + Apixaban-Placebo oral
Nr. 2 Studie B0661003 (CV185067) A Phase 2b, Randomized, Partially Blind (Open Label Warfarin), Active-Controlled (Warfarin), Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy in 2 Doses of Apixaban in Comparison to Warfarin, Administered for 12 Weeks in Subjects with NVAF	nein	abgeschlossen	12 Wochen	Apixaban oral 2,5 mg 2-mal tgl. Apixaban oral 5 mg 2-mal tgl. Warfarin oral für INR-Zielbereich von 2,0-3,0 (2,0-2,6 bei ausgewählten Patienten)
Nr. 3 Studie CV185048 Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment: A Randomized Double-Blind Trial (AVERROES)	ja	Doppelblinde Phase der Studie abgeschlossen Offene Verlängerungsstudie (LTOLE) laufend, in der alle geeigneten Patienten open-label Apixaban erhalten	1,1 Jahre	Apixaban oral 5 mg 2-mal tgl. (oder 2,5 mg 2-mal tgl. bei ausgewählten Patienten) + ASS-Placebo oral ASS Tablette 81 mg 1, 2, 3, oder 4 Tabletten 1-mal tgl. + Apixaban-Placebo oral
ARISTOTLE = Apixaban for Reduction In STroke and Other ThromboemboLic Events in Atrial Fibrillation; ASS = Acetylsalicylsäure; AVERROES = Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in				

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment; INR = International Normalized Ratio; NVAf = Non-valvular atrial fibrillation (nicht-valvuläres Vorhofflimmern).				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-1 bildet den Status der RCTs mit Apixaban, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden, zum 20.11.2012 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nr. 2 Studie B0661003 (CV185067)	Entspricht nicht den in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Einschlusskriterien, sondern fällt unter folgende Ausschlusskriterien: A5: Keine doppelblinde Phase-III-Studie, sondern eine teilverblindete Phase-IIb-Studie A6: Durchschnittliche Behandlungsdauer <1 Jahr
Nr. 3 Studie CV185048 (AVERROES)	Entspricht nicht den in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Einschlusskriterien, sondern fällt unter folgendes Ausschlusskriterium: A3: Vom Einschlusskriterium abweichende Vergleichstherapie: In der Studie CV185048 (AVERROES) wurde Apixaban nicht mit einem Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon oder Warfarin) verglichen, sondern mit Acetylsalicylsäure

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen

Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

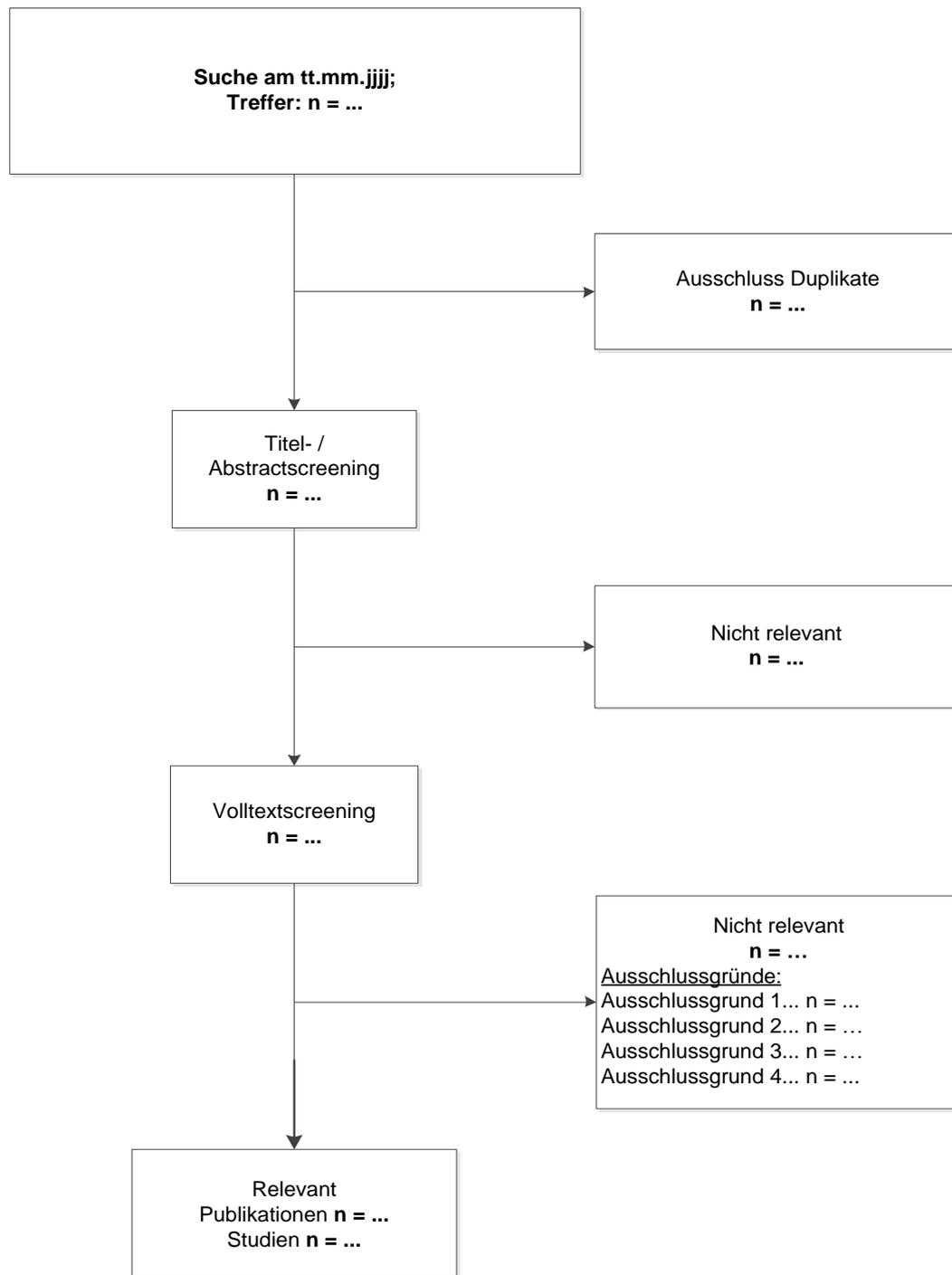


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – entfällt –

Für das zu bewertende Arzneimittel Apixaban war keine bibliografische Literaturrecherche erforderlich, da in der Indikation „Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren“ keine Zulassungen vorliegen, die mehr als zwölf Monate vor Einreichung des

Dossiers erteilt wurden. Zudem wurden keine indirekten Vergleiche zur Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

Daher wurde keine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
Studie CV185030 Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation (ARISTOTLE)	clinicaltrials.gov [NCT00412984] (20) ICTRP [NCT00412984] (21) (22)	ja	n. d.
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt. ARISTOTLE = Apixaban for Reduction In STroke and Other ThromboemboLic Events in Atrial Fibrillation.			

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, doppelblind, double-dummy, parallel; zweckmäßige Vergleichstherapie: Vitamin-K-Antagonist Warfarin oral mit INR-Zielbereich von 2,0-3,0						
ARISTOTLE	Ja	Ja	Nein	Ja (15)	CV185030 clinicaltrials.gov [NCT00412984] (20), ICTRP [NCT00412984] (21)	Ja (23), (22), (24), (25)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-F zu hinterlegen.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ARISTOTLE (CV185030)	RCT, Phase-III- Studie: aktiv (Warfarin) kontrolliert, randomisiert, doppelblind, double-dummy, parallel, ereignisgesteuert, multizentrisch, multinational	Erwachsene (Männer und Frauen ≥18 Jahre) mit dokumentiertem nicht-valvulärem Vorhofflimmern (mit oder ohne vorausge- gangener Warfarin-/ VKA-Therapie) und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor für Schlaganfall	Randomisiert: Apixaban (n = 9120) Warfarin (n = 9081) Behandelt: Apixaban (n = 9088) Warfarin (n = 9052)	<i>Screening:</i> 14 Tage <i>Behandlung:</i> bis zum früheren Ereignis: ▪ Behandlungs- abbruch des Patienten ▪ Erreichen von 448 Ereignissen des primären Endpunktes (Stichtag) Durchschnitt: 1,7 Jahre (1 Tag-4,1 Jahre) <i>Nachbeobachtung:</i> bis zum späteren Ereignis: ▪ Bis 30 Tage nach Behand- lungsabbruch des Patienten ▪ Erreichen von 448 Ereignissen des primären Endpunktes	40 Länder weltweit mit insgesamt 1053 Studienzentren (424 Zentren in Europa inkl. Deutschland, 316 Zentren in Nordamerika, 176 Zentren im asiatisch-pazifischen Raum, 137 Zentren in Lateinamerika) 12/2006-05/2011	<i>Primärer Endpunkt:</i> Kombinationsendpun- kt: Schlaganfall oder systemische Embolie <i>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</i> ▪ Gesamtmortalität ▪ Kardiovaskuläre Mortalität ▪ Schlaganfall ▪ Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache ▪ Ischämischer Schlaganfall ▪ Schlaganfall unbekannter Ursache ▪ Hämorrhagischer Schlaganfall ▪ Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall ▪ Zur Behinderung führender Schlaganfall

	<ul style="list-style-type: none">▪ Tödlicher Schlaganfall▪ Systemische Embolie▪ Myokardinfarkt▪ ISTH größere Blutung▪ ISTH intrakranielle größere Blutung▪ ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)▪ ISTH größere gastrointestinale Blutung▪ Tödliche Blutung▪ ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung▪ ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung▪ ISTH kleinere Blutung▪ Alle Blutungen▪ Unerwünschte Ereignisse (UE)▪ Schwerwiegende UE (SUE)▪ Therapieabbruch wegen UE▪ Kombinationsendpunkt (net clinical outcome):
--	--

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität
a: Patientenrelevante Endpunkte in der eingeschlossenen Studie, zu denen Ergebnisse im vorliegenden Dossier dargestellt werden. Weitere Endpunkte sind in Anhang 4-F aufgeführt. ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis (11).	

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
ARISTOTLE (CV185030)	Apixaban Tablette 5 mg 2-mal täglich (oder 2,5 mg 2-mal täglich bei ausgewählten Patienten ^a) + Warfarin-Placebo Tablette 2 mg 1, 2 oder 3 Tabletten täglich ^b	Warfarin Tablette 2 mg 1, 2 oder 3 Tabletten täglich ^b + Apixaban-Placebo Tablette 5 mg 2-mal täglich (oder 2,5 mg 2-mal täglich bei ausgewählten Patienten ^a)	Randomisiert wurden Patienten mit oder ohne vorausgegangener Warfarin-/VKA-Therapie. Patienten, die zuvor mit Warfarin oder mit einem anderen VKA behandelt wurden, hatten die Einnahme ihres VKA vor der Randomisierung einzustellen.
<p>a: Wenn bei Randomisierung zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt waren: Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg, Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl.</p> <p>b: Die Titration von Warfarin/Warfarin-Placebo erfolgte auf einen INR-Zielbereich von 2,0-3,0. Die Dosierung von Warfarin/Warfarin-Placebo basierte auf der zentralen Überwachung des INR-Wertes, der mit verschlüsselten Point-of-Care(POC)-Geräten gemessen wurde, und einer Scheintitration bei Patienten, die zu Apixaban/Warfarin-Placebo randomisiert waren. Das INR-Monitoring begann am vierten Tag nach Beginn der Studienmedikation und wurde 2-mal wöchentlich für zwei Wochen, 1-mal wöchentlich für weitere zwei Wochen und danach monatlich durchgeführt, sobald ein stabiler INR-Wert erreicht war. Der Prüfarzt konnte die Häufigkeit des INR-Monitorings bei klinischer Notwendigkeit erhöhen. Bei Blutentnahme und INR-Messung lieferte das POC-Gerät dem Prüfarzt ein verschlüsseltes Ergebnis, das er zusammen mit der Patientenidentifikationsnummer, Datum und Uhrzeit an eine zentrale Antworteinrichtung übermittelte. Die Einrichtung verarbeitete diese Informationen in verblindeter Art und Weise und sendete entweder einen wahren INR-Wert (bei einem zu Warfarin randomisierten Patienten) oder einen Schein-INR-Wert (bei einem zu Apixaban randomisierten Patienten) an den Prüfarzt zurück. Die endgültige Entscheidung zur Dosierung von Warfarin/Warfarin-Placebo lag beim Prüfarzt.</p> <p>INR = International Normalized Ratio; VKA = Vitamin-K-Antagonist.</p>			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre \pm SD) ^a	Geschlecht w / m (%)	Ethnie Weiße / Andere (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
ARISTOTLE (CV185030)	18 201				
Apixaban	9120	69,1 \pm 9,61	35,5 / 64,5	82,6 / 17,4	Weitere Populationscharakteristika siehe nachfolgende Tabelle
Warfarin	9081	69,0 \pm 9,74	35,0 / 65,0	82,5 / 17,5	
<p>a: Das Durchschnittsalter ist in Jahren mit Standardabweichung angegeben. SD = Standardabweichung.</p>					

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (randomisierte Patienten) – Weitere Populationscharakteristika

ARISTOTLE (CV185030): Ausgewählte Charakteristika bei Randomisierung	Apixaban (N = 9120)	Warfarin (N = 9081)
Geographische Region – n (%)		
Nordamerika	2249 (24,7)	2225 (24,5)
Lateinamerika	1743 (19,1)	1725 (19,0)
Europa	3672 (40,3)	3671 (40,4)
Asien/Pazifischer Raum	1456 (16,0)	1460 (16,1)
Body Mass Index – Durchschnitt ± SD	29,30 ± 5,935	29,41 ± 6,077
Art des Vorhofflimmerns – n (%)		
Permanent oder persistierend	7744 (84,9)	7668 (84,4)
Paroxysmal	1374 (15,1)	1412 (15,5)
Nicht berichtet	2 (0,02)	1 (0,01)
Vorausgegangene VKA-Therapie – n (%)		
Ja	5208 (57,1)	5193 (57,2)
Nein	3912 (42,9)	3888 (42,8)
CHADS ₂ -Score		
Durchschnitt ± SD	2,1 ± 1,10	2,1 ± 1,11
Verteilung – n (%)		
≤1	3100 (34,0)	3083 (34,0)
2	3262 (35,8)	3254 (35,8)
≥3	2758 (30,2)	2744 (30,2)
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung – n (%) (berechnete Kreatinin-Clearance)		
Schwer oder moderat (≤50 ml/min)	1502 (16,5)	1515 (16,7)
Mild (>50-80 ml/min)	3817 (41,9)	3770 (41,5)
Keine (>80 ml/min)	3761 (41,2)	3757 (41,4)
Nicht berichtet	40 (0,4)	39 (0,4)
Apixaban-/Apixaban-Placebo-Dosis – n (%)		
2-mal täglich 2,5 mg	428 (4,7)	403 (4,4)
2-mal täglich 5 mg	8692 (95,3)	8678 (95,6)
CHADS ₂ -Score = Höhe des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); SD = Standardabweichung; TIA = transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonist.		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Es wurde nur eine RCT identifiziert, die sich gemäß Einschlusskriterien für eine Nutzen- bzw. Zusatznutzenbewertung in Rahmen dieses Dossiers eignet: die Phase-III-Studie ARISTOTLE (CV185030). Bei ARISTOTLE (Apixaban for Reduction In STroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) handelt es sich um eine aktiv (Warfarin)

kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, double-dummy, ereignisgesteuerte, multizentrische, multinationale Parallelgruppenstudie. In dieser Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban im Vergleich zu Warfarin zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Männern und Frauen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern untersucht (15).

Eingeschlossen in die Studie wurden männliche oder weibliche Patienten, einschließlich Frauen im gebärfähigen Alter (Empfängnis war durch geeignete Maßnahmen auszuschließen), ≥ 18 Jahre alt, mit per Elektrokardiogramm (EKG) dokumentiertem Vorhofflimmern/-flattern nicht wegen reversibler Ursache bei Einschluss in die Studie oder zwei oder mehr zu unterschiedlichen Zeitpunkten per EKG dokumentierten Episoden von Vorhofflimmern/-flattern nicht wegen reversibler Ursache im Abstand von mindestens zwei Wochen in den zwölf Monaten vor Einschluss in die Studie und jeweils mit mindestens einem der folgenden zusätzlichen Risikofaktoren für Schlaganfall:

- Alter ≥ 75 Jahre
- Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke (TIA) oder systemische Embolie in der Anamnese
- Symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II) in den drei Monaten vor Studieneinschluss oder per Echokardiographie, Radionukliduntersuchung oder Kontrastangiographie dokumentierte linksventrikuläre Dysfunktion mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von $\leq 40\%$
- Diabetes mellitus
- Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck.

Patienten, die zuvor entweder mit Warfarin oder mit einem anderen VKA behandelt wurden, hatten die Einnahme ihres VKA vor der Randomisierung einzustellen.

Die Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-F beschrieben.

Die ARISTOTLE Studie wurde von Dezember 2006 bis Mai 2011 durchgeführt. Insgesamt wurden 18 201 Patienten randomisiert. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 mit einer Blockgröße von 2 und wurde nach Studienzentrum und Warfarin-/VKA-Status (behandelt oder unbehandelt) stratifiziert. 9120 Patienten wurden zur Apixaban-Gruppe randomisiert (davon erhielten 9088 Patienten mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation), und 9081 Patienten wurden zur Warfarin-Gruppe randomisiert (davon erhielten 9052 Patienten mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation). Weitere Informationen zu Studiendauer und Orten der Durchführung finden sich ebenso in Tabelle 4-9 wie die Endpunkte der Studie, zu denen Ergebnisse im vorliegenden Dossier dargestellt werden. Weitere Einzelheiten sind in Anhang 4-F aufgeführt.

Die Charakterisierung der doppelblinden, double-dummy Interventionen einschließlich des doppelblinden INR-Monitorings für den INR-Zielbereich von 2,0-3,0 in der Apixaban- und Warfarin-Gruppe ist in Tabelle 4-10 dargestellt.

Die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht in den demographischen Parametern (Tabelle 4-11) und weiteren Charakteristika, die für Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor für Schlaganfall typisch sind (Tabelle 4-12). Die ausgewählten wie auch alle anderen Charakteristika unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen ($p > 0,05$ für alle Vergleiche) (22). Die Patienten waren im Durchschnitt 69 Jahre alt, 35% waren weiblich und knapp 83% der Patienten waren der ethnischen Gruppe „Weiße“ zugeordnet (Tabelle 4-11). Etwas über 40% der Patienten wurden in Europa (inkl. Deutschland) randomisiert, mit einem Body Mass Index von knapp über 29 waren die Patienten leicht übergewichtig. Auch bei der Art des Vorhofflimmerns und dem Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung gab es keine signifikanten Unterschiede. Entsprechend unterschied sich die Verteilung der Apixaban-/Apixaban-Placebo-Dosis (2-mal täglich 2,5 mg versus 2-mal täglich 5 mg) ebenfalls nicht signifikant (Tabelle 4-12). Insbesondere unterschied sich die Höhe des Schlaganfallrisikos zwischen den Behandlungsgruppen bei Randomisierung nicht: Der durchschnittliche CHADS₂-Score betrug 2,1 in beiden Behandlungsgruppen, und die prozentuale Verteilung der CHADS₂-Scores ≤ 1 , 2 und ≥ 3 war identisch (Tabelle 4-12).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ARISTOTLE (CV185030)	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISTOTLE (CV185030):

Es handelt sich um eine doppel-blinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte (Warfarin) Vergleichsstudie. Die Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe eines computergestützten Spracherkennungsprogramms. Um die Verblindung während der Studie aufrechtzuerhalten, wurde die Medikation in einem Doppel-Dummy-Design verabreicht. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Studie ARISTOTLE (CV185030)
Gesamtmortalität	ja
Kardiovaskuläre Mortalität	ja
Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie (primärer Wirksamkeitsendpunkt)	ja
Schlaganfall	ja
Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache	ja
Ischämischer Schlaganfall	ja
Schlaganfall unbekannter Ursache	ja
Hämorrhagischer Schlaganfall	ja
Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall	ja
Zur Behinderung führender Schlaganfall	ja
Tödlicher Schlaganfall	ja
Systemische Embolie	ja
Myokardinfarkt	ja
ISTH größere Blutung (primärer Sicherheitsendpunkt)	ja
ISTH intrakranielle größere Blutung	ja
ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)	ja
ISTH größere gastrointestinale Blutung	ja
Tödliche Blutung	ja
ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung	ja
ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung	ja
ISTH kleinere Blutung	ja
Alle Blutungen	ja
Unerwünschte Ereignisse (UE)	ja
Schwerwiegende UE (SUE)	ja
Therapieabbruch wegen UE	ja
Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität	ja
ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis (11).	

4.3.1.3.1 Endpunkte– RCT

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Gesamtmortalität – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Operationalisierung von Endpunkt **Gesamtmortalität**

Studie	Operationalisierung
ARISTOT LE	<p>Todesfälle wurden in kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Todesfälle eingeteilt, wobei alle Todesfälle solange als kardiovaskuläre Todesfälle klassifiziert wurden, bis eine nicht-kardiovaskuläre Todesursache dokumentiert wurde.</p> <p><u>Vaskuläre Todesfälle</u></p> <p>Diese Kategorie umfasste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kardiale Todesfälle, z. B. <ul style="list-style-type: none"> ○ kardiogener Schock, ○ Arrhythmie/plötzlicher (Herz)tod, ○ Herzruptur • andere vaskulär bedingte Todesfälle, z. B. <ul style="list-style-type: none"> ○ Schlaganfall, ○ Lungenembolie, ○ Ruptur oder Dissektion eines Aortenaneurysmas • alle Todesfälle auf Grund einer Blutung wurden als kardiovaskuläre Todesfälle klassifiziert <p>.</p> <p><u>Nicht-vaskuläre Todesfälle</u></p> <p>Diese Kategorie umfasste alle Todesfälle mit einer eindeutig nicht kardialen und nicht vaskulären Todesursache wie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respiratorische Insuffizienz (unter Ausschluss von kardiogenem Lungenödem), • Infektion/Sepsis, • Neoplastische Erkrankung, • Trauma (inklusive Selbstmord und Mord) <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Gesamtmortalität** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ARISTOTLE (CV185030)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISTOTLE (CV185030):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für Endpunkt **Gesamtmortalität** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Gesamtmortalität	9120	603 (3,523)	9081	669 (3,937)	0,894 [0,801; 0,998]	0,0465

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist ein **Beleg** für einen **erheblichen** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtmortalität“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtmortalität“ konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 10,6% (HR 0,894; 95%-KI: 0,801-0,998) nachgewiesen werden.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer als **erheblich** zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der ARISTOTLE-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>– entfällt

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx>aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel>versus <Vergleichstherapie>– entfällt

Es wurde nur eine RCT von Apixaban versus zweckmäßige Vergleichstherapie (VKA) identifiziert. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Dies betrifft jeden berichteten Endpunkt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt Kardiovaskuläre Mortalität – RCTTabelle 4-18: Operationalisierung von Endpunkt **Kardiovaskuläre Mortalität**

Studie	Operationalisierung
ARISTOTLE	<p>Diese Kategorie umfasste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kardiale Todesfälle, z. B. <ul style="list-style-type: none"> ○ kardiogener Schock, ○ Arrhythmie/plötzlicher (Herz)tod, ○ Herzruptur • andere vaskulär bedingte Todesfälle, z. B. <ul style="list-style-type: none"> ○ Schlaganfall, ○ Lungenembolie, ○ Ruptur oder Dissektion eines Aortenaneurysmas • alle Todesfälle auf Grund einer Blutung wurden als kardiovaskuläre Todesfälle klassifiziert <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Kardiovaskuläre Mortalität** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ARISTOTLE (CV185030)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISTOTLE (CV185030):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Endpunkt Kardiovaskuläre Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Kardiovaskuläre Mortalität	9120	308 (1,799)	9081	344 (2,024)	0,890 [0,763; 1,038]	0,1384
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr). KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.						

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 11,0% (HR 0,890; 95%-KI: 0,763-1,038) gezeigt werden. Diese Reduktion war allerdings statistisch nicht signifikant.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie – RCT

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie

Studie	Operationalisierung
ARISTOTLE	<p><u>Schlaganfall</u></p> <p>Die Diagnose Schlaganfall erforderte plötzlich aufgetretene fokale neurologische Symptome, welche mindestens 24 Stunden dauerten. Es wurde ausdrücklich empfohlen (war aber kein Erfordernis), ein bildgebendes Verfahren wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) einzusetzen. Alle Schlaganfälle wurden als eindeutig ischämisch (mit oder ohne hämorrhagische Transformation), eindeutig hämorrhagisch oder als Typ „nicht eindeutig“ klassifiziert.</p> <p>Eine bildgebende Gefäßdarstellung wurde empfohlen – wann immer verfügbar -, war aber kein Erfordernis, um eine Unterteilung von ischämischen Schlaganfällen in kardioembolische, lakunäre oder große (gehirnversorgende) Gefäße betreffende Ereignisse vorzunehmen.</p> <p><u>Systemische Embolie</u></p> <p>Das Auftreten einer systemischen Embolie wurde postuliert, wenn das klinische Bild des Patienten mit einem akuten, arteriellen Durchblutungsverlust in einem oder mehreren, peripheren, arteriellen Gefäßen übereinstimmte, wobei die embolische Ursache dieses arteriellen Durchblutungsverlustes durch OP-Präparate, Autopsie, Angiographie, oder andere objektive Untersuchungsverfahren nachgewiesen werden musste.</p> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ARISTOTLE (CV185030)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISTOTLE (CV185030):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie	9120	212 (1,266)	9081	265 (1,599)	0,792 [0,661; 0,949]	0,0114
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr). KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.						

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist ein **Beleg** für einen **erheblichen** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie“ konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 20,8% (HR 0,792; 95%-KI: 0,661-0,949) nachgewiesen werden.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome als **erheblich** zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der ARISTOTLE-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

4.3.1.3.1.4 Endpunkt Schlaganfall – RCT

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Endpunkt Schlaganfall

Studie	Operationalisierung
ARISTOTLE	<p>Die Diagnose Schlaganfall erforderte plötzlich aufgetretene fokale neurologische Symptome, welche mindestens 24 Stunden dauerten. Es wurde ausdrücklich empfohlen (war aber kein Erfordernis), ein bildgebendes Verfahren wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) einzusetzen. Alle Schlaganfälle wurden als eindeutig ischämisch (mit oder ohne hämorrhagische Transformation), eindeutig hämorrhagisch oder als Typ „nicht eindeutig“ klassifiziert.</p> <p>Eine bildgebende Gefäßdarstellung wurde empfohlen – wann immer verfügbar -, war aber kein Erfordernis, um eine Unterteilung von ischämischen Schlaganfällen in kardioembolische, lakunäre oder große (gehirnversorgende) Gefäße betreffende Ereignisse vorzunehmen.</p> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Schlaganfall** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ARISTOTLE (CV185030)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISTOTLE (CV185030):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Endpunkt **Schlaganfall** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Schlaganfall	9120	199 (1,188)	9081	250 (1,507)	0,788 [0,654; 0,949]	0,0122

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist ein **Beleg** für einen **erheblichen** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Schlaganfall“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Schlaganfall“ konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 21,2% (HR 0,788; 95%-KI: 0,654-0,949) nachgewiesen werden.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome als **erheblich** zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der ARISTOTLE-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

4.3.1.3.1.5 Endpunkt Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache – RCTTabelle 4-27: Operationalisierung von Endpunkt **Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache**

Studie	Operationalisierung
ARISTOTLE	<p>Die Diagnose Schlaganfall erforderte plötzlich aufgetretene fokale neurologische Symptome, welche mindestens 24 Stunden dauerten. Es wurde ausdrücklich empfohlen (war aber kein Erfordernis), ein bildgebendes Verfahren wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) einzusetzen. <u>Alle Schlaganfälle wurden als eindeutig ischämisch (mit oder ohne hämorrhagische Transformation), eindeutig hämorrhagisch oder als Typ „nicht eindeutig“ klassifiziert.</u></p> <p>Eine bildgebende Gefäßdarstellung wurde empfohlen – wann immer verfügbar –, war aber kein Erfordernis, um eine Unterteilung von ischämischen Schlaganfällen in kardioembolische, lakunäre oder große (gehirnversorgende) Gefäße betreffende Ereignisse vorzunehmen.</p> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ARISTOTLE (CV185030)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISTOTLE (CV185030):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Endpunkt **Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache	9120	162 (0,966)	9081	175 (1,053)	0,916 [0,740; 1,134]	0,4220

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache“ konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 8,4% (HR 0,916; 95%-KI: 0,740-1,134) gezeigt werden. Diese Reduktion war allerdings statistisch nicht signifikant.

4.3.1.3.1.6 Endpunkt Ischämischer Schlaganfall – RCTTabelle 4-30: Operationalisierung von Endpunkt **Ischämischer Schlaganfall**

Studie	Operationalisierung
ARISTOT LE	<p>Die Diagnose Schlaganfall erforderte plötzlich aufgetretene fokale neurologische Symptome, welche mindestens 24 Stunden dauerten. Es wurde ausdrücklich empfohlen (war aber kein Erfordernis), ein bildgebendes Verfahren wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) einzusetzen. Alle Schlaganfälle wurden als eindeutig ischämisch (mit oder ohne hämorrhagische Transformation), eindeutig hämorrhagisch oder als Typ „nicht eindeutig“ klassifiziert.</p> <p>Eine bildgebende Gefäßdarstellung wurde empfohlen – wann immer verfügbar -, war aber kein Erfordernis, um eine Unterteilung von ischämischen Schlaganfällen in kardioembolische, lakunäre oder große (gehirnversorgende) Gefäße betreffende Ereignisse vorzunehmen.</p> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Ischämischer Schlaganfall** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ARISTOTLE (CV185030)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISTOTLE (CV185030):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Endpunkt **Ischämischer Schlaganfall** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Ischämischer Schlaganfall	9120	140 (0,835)	9081	136 (0,818)	1,020 [0,805; 1,291]	0,8713

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ergibt sich kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Ischämischer Schlaganfall“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Ischämischer Schlaganfall“ konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine Erhöhung des Risikos für ein Ereignis um 2,0% (HR 1,020; 95%-KI: 0,805-1,291) beobachtet werden. Diese Erhöhung war allerdings statistisch nicht signifikant.

4.3.1.3.1.7 Endpunkt Schlaganfall unbekannter Ursache – RCT

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Endpunkt **Schlaganfall unbekannter Ursache**

Studie	Operationalisierung
ARISTOTLE	<p>Die Diagnose Schlaganfall erforderte plötzlich aufgetretene fokale neurologische Symptome, welche mindestens 24 Stunden dauerten. Es wurde ausdrücklich empfohlen (war aber kein Erfordernis), ein bildgebendes Verfahren wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) einzusetzen. Alle Schlaganfälle wurden als eindeutig ischämisch (mit oder ohne hämorrhagische Transformation), eindeutig hämorrhagisch oder als Typ „nicht eindeutig“ klassifiziert.</p> <p>Eine bildgebende Gefäßdarstellung wurde empfohlen – wann immer verfügbar -, war aber kein Erfordernis, um eine Unterteilung von ischämischen Schlaganfällen in kardioembolische, lakunäre oder große (gehirnversorgende) Gefäße betreffende Ereignisse vorzunehmen.</p> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Schlaganfall unbekannter Ursache** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ARISTOTLE (CV185030)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISTOTLE (CV185030):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt

war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Endpunkt **Schlaganfall unbekannter Ursache** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Schlaganfall unbekannter Ursache	9120	14 (0,084)	9081	21 (0,126)	0,650 [0,331; 1,278]	0,2119

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Schlaganfall unbekannter Ursache“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Schlaganfall unbekannter Ursache“ konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 35,0% (HR 0,650; 95%-KI: 0,331-1,278) gezeigt werden. Diese Reduktion war allerdings statistisch nicht signifikant.

4.3.1.3.1.8 Endpunkt Hämorrhagischer Schlaganfall – RCTTabelle 4-36: Operationalisierung von Endpunkt **Hämorrhagischer Schlaganfall**

Studie	Operationalisierung
ARISTOTLE	<p>Die Diagnose Schlaganfall erforderte plötzlich aufgetretene fokale neurologische Symptome, welche mindestens 24 Stunden dauerten. Es wurde ausdrücklich empfohlen (war aber kein Erfordernis), ein bildgebendes Verfahren wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) einzusetzen. Alle Schlaganfälle wurden als eindeutig ischämisch (mit oder ohne hämorrhagische Transformation , eindeutig hämorrhagisch oder als Typ „nicht eindeutig“ klassifiziert.</p> <p>Eine bildgebende Gefäßdarstellung wurde empfohlen – wann immer verfügbar -, war aber kein Erfordernis, um eine Unterteilung von ischämischen Schlaganfällen in kardioembolische, lakunäre oder große (gehirnversorgende) Gefäße betreffende Ereignisse vorzunehmen.</p> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Hämorrhagischer Schlaganfall** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ARISTOTLE (CV185030)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISTOTLE (CV185030):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Endpunkt **Hämorrhagischer Schlaganfall** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Hämorrhagischer Schlaganfall	9120	40 (0,237)	9081	78 (0,466)	0,512 [0,350; 0,749]	0,0006

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist ein **Beleg** für einen **erheblichen** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Hämorrhagischer Schlaganfall“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Hämorrhagischer Schlaganfall“ konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 48,8% (HR 0,512; 95%-KI: 0,350-0,749) nachgewiesen werden.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen als **erheblich** zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der ARISTOTLE-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

4.3.1.3.1.9 Endpunkt Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall – RCTTabelle 4-39: Operationalisierung von Endpunkt **Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall**

Studie	Operationalisierung
ARISTOTLE	<p>Die Diagnose Schlaganfall erforderte plötzlich aufgetretene fokale neurologische Symptome, welche mindestens 24 Stunden dauerten. Es wurde ausdrücklich empfohlen (war aber kein Erfordernis), ein bildgebendes Verfahren wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) einzusetzen. Alle Schlaganfälle wurden als eindeutig ischämisch (mit oder ohne hämorrhagische Transformation), eindeutig hämorrhagisch oder als Typ „nicht eindeutig“ klassifiziert.</p> <p>Eine bildgebende Gefäßdarstellung wurde empfohlen – wann immer verfügbar –, war aber kein Erfordernis, um eine Unterteilung von ischämischen Schlaganfällen in kardioembolische, lakunäre oder große (gehirnversorgende) Gefäße betreffende Ereignisse vorzunehmen.</p> <p>Das Ausmaß einer Behinderung und des Schweregrades des Schlaganfalls wurde bei der Feststellung des Ereignisses und beim nächsten planmäßig vorgesehenen Visit mit Hilfe des „modified Rankin score“ vorgenommen.</p> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ARISTOTLE (CV185030)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISTOTLE (CV185030):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Zur Berücksichtigung

von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Endpunkt **Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall	9120	85 (0,504)	9081	118 (0,706)	0,714 [0,540; 0,943]	0,0178

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist ein **Beleg** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall“ konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 28,6% (HR 0,714; 95%-KI: 0,540-0,943) nachgewiesen werden.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer Abschwächung von schwerwiegenden Symptomen als **beträchtlich** zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der ARISTOTLE-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

4.3.1.3.1.10 Endpunkt Zur Behinderung führender Schlaganfall – RCTTabelle 4-42: Operationalisierung von Endpunkt **Zur Behinderung führender Schlaganfall**

Studie	Operationalisierung
ARISTOTLE	<p>Die Diagnose Schlaganfall erforderte plötzlich aufgetretene fokale neurologische Symptome, welche mindestens 24 Stunden dauerten. Es wurde ausdrücklich empfohlen (war aber kein Erfordernis), ein bildgebendes Verfahren wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) einzusetzen. Alle Schlaganfälle wurden als eindeutig ischämisch (mit oder ohne hämorrhagische Transformation), eindeutig hämorrhagisch oder als Typ „nicht eindeutig“ klassifiziert.</p> <p>Eine bildgebende Gefäßdarstellung wurde empfohlen – wann immer verfügbar –, war aber kein Erfordernis, um eine Unterteilung von ischämischen Schlaganfällen in kardioembolische, lakunäre oder große (gehirnversorgende) Gefäße betreffende Ereignisse vorzunehmen.</p> <p>Das Ausmaß einer Behinderung und des Schweregrades des Schlaganfalls wurde bei der Feststellung des Ereignisses und beim nächsten planmäßig vorgesehenen Visit mit Hilfe des „modified Rankin score“ vorgenommen.</p> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Zur Behinderung führender Schlaganfall** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ARISTOTLE (CV185030)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISTOTLE (CV185030):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Endpunkt **Zur Behinderung führender Schlaganfall** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Zur Behinderung führender Schlaganfall	9120	54 (0,320)	9081	64 (0,383)	0,838 [0,583; 1,203]	0,3375

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Zur Behinderung führender Schlaganfall“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Zur Behinderung führender Schlaganfall“ konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 16,2% (HR 0,838; 95%-KI: 0,583-1,203) gezeigt werden. Diese Reduktion war allerdings statistisch nicht signifikant.

4.3.1.3.1.11 Endpunkt Tödlicher Schlaganfall – RCTTabelle 4-45: Operationalisierung von Endpunkt **Tödlicher Schlaganfall**

Studie	Operationalisierung
ARISTOT LE	<p>Die Diagnose Schlaganfall erforderte plötzlich aufgetretene fokale neurologische Symptome, welche mindestens 24 Stunden dauerten. Es wurde ausdrücklich empfohlen (war aber kein Erfordernis), ein bildgebendes Verfahren wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) einzusetzen. Alle Schlaganfälle wurden als eindeutig ischämisch (mit oder ohne hämorrhagische Transformation), eindeutig hämorrhagisch oder als Typ „nicht eindeutig“ klassifiziert.</p> <p>Eine bildgebende Gefäßdarstellung wurde empfohlen – wann immer verfügbar -, war aber kein Erfordernis, um eine Unterteilung von ischämischen Schlaganfällen in kardioembolische, lakunäre oder große (gehirnversorgende) Gefäße betreffende Ereignisse vorzunehmen.</p> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Tödlicher Schlaganfall** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ARISTOTLE (CV185030)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISTOTLE (CV185030):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt **Tödlicher Schlaganfall** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Tödlicher Schlaganfall	9120	32 (0,189)	9081	54 (0,322)	0,588 [0,379; 0,910]	0,0172

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist ein **Beleg** für einen **erheblichen** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Tödlicher Schlaganfall“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Tödlicher Schlaganfall“ konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 41,2% (HR 0,588; 95%-KI: 0,379-0,910) nachgewiesen werden.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer als **erheblich** zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der ARISTOTLE-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

4.3.1.3.1.12 Endpunkt Systemische Embolie – RCT

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Endpunkt **Systemische Embolie**

Studie	Operationalisierung
ARISTOTLE	<p>Das Auftreten einer systemischen Embolie wurde postuliert, wenn das klinische Bild des Patienten mit einem akuten, arteriellen Durchblutungsverlust in einem oder mehreren, peripheren, arteriellen Gefäßen übereinstimmte, wobei die embolische Ursache dieses arteriellen Durchblutungsverlustes durch OP-Präparate, Autopsie, Angiographie, oder andere objektive Untersuchungsverfahren nachgewiesen werden musste.</p> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Systemische Embolie** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ARISTOTLE (CV185030)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISTOTLE (CV185030):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt **Systemische Embolie** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Systemische Embolie	9120	15 (0,089)	9081	17 (0,101)	0,873 [0,436; 1,749]	0,7020
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr). KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.						

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Systemische Embolie“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Systemische Embolie“ konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 12,7% (HR 0,873; 95%-KI: 0,436-1,749) gezeigt werden. Diese Reduktion war allerdings statistisch nicht signifikant.

4.3.1.3.1.13 Endpunkt Myokardinfarkt – RCTTabelle 4-51: Operationalisierung von Endpunkt **Myokardinfarkt**

Studie	Operationalisierung
ARISTOT LE	<p>Die Definition eines Myokardinfarktes bezog auch das klinische Gesamtbild der jüngeren Vergangenheit, etwa, ob der Patient kürzlich einen vorangegangenen Myokardinfarkt erlitten hatte oder aber, ob er sich einer perkutanen, koronaren Intervention (PCI) oder einer Koronararterien-Bypass Operation (CABG) unterziehen musste.</p> <p>Für Patienten, welche <u>keinen</u> kürzlich stattgefundenen Myokardinfarkt erlitten hatten, wurde ein Myokardinfarkt folgendermaßen definiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anstieg von Kreatinkinase (CK)-myoglobin (MB) oder Troponin T oder I $\geq 2 \times$ Oberer Grenzwert (OG), oder 2. falls kein CK-MB oder Troponin Laborwert verfügbar war, Anstieg der Gesamt-CK $\geq 2 \times$ OG, oder 3. Neue, signifikante (≥ 0.04 s) Q-Wellen in ≥ 2 benachbarten EKG-Ableitungen. <p>Für Patienten, welche kürzlich einen Myokardinfarkt erlitten hatten, wurde ein Myokardinfarkt folgendermaßen definiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anstieg der CK-MB oder des Troponin T oder I $\geq 2 \times$ OG (vorangegangener Wert war normal), oder 2. Erneuter Anstieg der CK-MB oder des Troponin T oder I auf $\geq 2 \times$ OG und $> 50\%$ über dem vorhergehenden Wert (vorangegangener Wert war bereits über OG), oder 3. Erneuter Anstieg der Gesamt-CK $\geq 2 \times$ ULN und $> 25\%$ über dem vorangegangenen Wertes (falls CK-MB nicht zur Verfügung stand), oder 4. Neue, signifikante (≥ 0.04 s) Q-Wellen in ≥ 2 benachbarten EKG-Ableitungen und abgrenzbar zu einem vorherigen Myokardinfarkt. <p>Für Patienten, welche sich einer Re-Vaskularisierung unterzogen, war ein Myokardinfarkt wie folgt definiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Peri-PCI: CK-MB oder Troponin T oder I (oder total CK, falls CK-MB und Troponin nicht verfügbar waren) $\geq 3 \times$ ULN und Anstieg beider Laborwerte um mindestens 50% des Ausgangswertes vor dem Eingriff zusammen mit neuen, signifikanten (≥ 0.04 s) Q-Wellen in ≥ 2 benachbarten EKG-Ableitungen 2. Peri-Koronarer Bypass (CABG): CK-MB (or total CK, falls CK-MB nicht verfügbar war) $\geq 10 \times$ ULN und Anstieg um mindestens 50% gegenüber dem Wert vor Durchführung des Eingriffs, oder CKMB $\geq 5 \times$ ULN und Anstieg um mindestens 50% gegenüber dem Wert vor Durchführung des Eingriffs mit neuen signifikanten (≥ 0.04 s) Q-Wellen in ≥ 2 benachbarten EKG-Ableitungen <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Myokardinfarkt** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ARISTOTLE (CV185030)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISTOTLE (CV185030):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Endpunkt **Myokardinfarkt** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Myokardinfarkt	9120	90 (0,535)	9081	102 (0,611)	0,879 [0,662; 1,167]	0,3720

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Myokardinfarkt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Myokardinfarkt“ konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 12,1% (HR 0,879; 95%-KI: 0,662-1,167) gezeigt werden. Diese Reduktion war allerdings statistisch nicht signifikant.

4.3.1.3.1.14 Endpunkt ISTH größere Blutung – RCT

Tabelle 4-54: Operationalisierung von Endpunkt **ISTH größere Blutung**

Studie	Operationalisierung
ARISTOT LE	<p>ISTH größere Blutung war (in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)) definiert als eine klinisch akute Blutung, die von einem oder mehreren der folgenden Umstände begleitet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobinabfall ≥ 2 g/dL während einer 24-Stunden Periode • Transfusion von 2 oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentrat • Blutung, welche mindestens in einer der folgenden, kritischen Körperregionen auftrat: <ul style="list-style-type: none"> ○ intrakraniell, ○ intraspinal, ○ intraokulär (innerhalb des Auges; eine konjunktivale Blutung wurde nicht als intraokulare Blutung gewertet), ○ perikardial, ○ intraartikulär, ○ intramuskuläre mit Kompartmentsyndrom, ○ retroperitoneal • Blutung mit tödlichem Ausgang <p>Größere Blutungen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert), klinisch relevante nicht größere Blutungen und kleinere Blutungen wurden nicht durch das Gremium bestätigt.</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.</p>

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **ISTH größere Blutung** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ARISTOTLE (CV185030)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISTOTLE (CV185030):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Endpunkt **ISTH größere Blutung** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
ISTH größere Blutung	9088	327 (2,134)	9052	462 (3,089)	0,694 [0,602; 0,799]	<0,0001

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist ein **Beleg** für einen **erheblichen** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH größere Blutung“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH größere Blutung“ konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 30,6% (HR 0,694; 95%-KI: 0,602-0,799) nachgewiesen werden.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen als **erheblich** zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der ARISTOTLE-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

4.3.1.3.1.15 Endpunkt ISTH intrakranielle größere Blutung – RCT

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Endpunkt **ISTH intrakranielle größere Blutung**

Studie	Operationalisierung
ARISTOTLE	<p>ISTH größere Blutung war (in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)“) definiert als eine klinisch akute Blutung, die von einem oder mehreren der folgenden Umstände begleitet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobinabfall ≥ 2 g/dL während einer 24-Stunden Periode • Transfusion von 2 oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentrat • Blutung, welche mindestens in einer der folgenden, kritischen Körperregionen auftrat: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>intrakraniell</u>, ○ intraspinal, ○ intraokulär (innerhalb des Auges; eine konjunktivale Blutung wurde nicht als intraokulare Blutung gewertet), ○ perikardial, ○ intraartikulär, ○ intramuskuläre mit Kompartmentsyndrom, ○ retroperitoneal • Blutung mit tödlichem Ausgang <p>Größere Blutungen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert), klinisch relevante nicht größere Blutungen und kleinere Blutungen wurden nicht durch das Gremium bestätigt.</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.</p>

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **ISTH intrakranielle größere Blutung** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ARISTOTLE (CV185030)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISTOTLE (CV185030):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkt **ISTH intrakranielle größere Blutung** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
ISTH intrakranielle größere Blutung	9088	52 (0,335)	9052	122 (0,804)	0,420 [0,303; 0,581]	<0,0001

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist ein **Beleg** für einen **erheblichen** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH intrakranielle größere Blutung“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH intrakranielle größere Blutung“ konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 58,0% (HR 0,420; 95%-KI: 0,303-0,581) nachgewiesen werden.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen als **erheblich** zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der ARISTOTLE-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

4.3.1.3.1.16 Endpunkt ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal) – RCT

Tabelle 4-60: Operationalisierung von Endpunkt **ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)**

Studie	Operationalisierung
ARISTOTLE	<p>ISTH größere Blutung war (in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)“) definiert als eine klinisch akute Blutung, die von einem oder mehreren der folgenden Umstände begleitet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobinabfall ≥ 2 g/dL während einer 24-Stunden Periode • Transfusion von 2 oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentrat • Blutung, welche mindestens in einer der folgenden, kritischen Körperregionen auftrat: <ul style="list-style-type: none"> ○ intrakraniell, ○ <u>intraspinal</u>, ○ <u>intraokulär (innerhalb des Auges; eine konjunktivale Blutung wurde nicht als intraokulare Blutung gewertet)</u>, ○ <u>perikardial</u>, ○ <u>intraartikulär</u>, ○ <u>intramuskuläre mit Kompartmentsyndrom</u>, ○ <u>retroperitoneal</u> • Blutung mit tödlichem Ausgang <p>Größere Blutungen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert), klinisch relevante nicht größere Blutungen und kleinere Blutungen wurden nicht durch das Gremium bestätigt.</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.</p>

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ARISTOTLE (CV185030)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISTOTLE (CV185030):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Endpunkt **ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)	9088	275 (1,794)	9052	340 (2,274)	0,792 [0,676; 0,929]	0,0041

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist ein **Beleg** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH größere Blutung anderer

Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)“ konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 20,8% (HR 0,792; 95%-KI: 0,676-0,929) nachgewiesen werden.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen als **beträchtlich** zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der ARISTOTLE-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

4.3.1.3.1.17 Endpunkt ISTH größere gastrointestinale Blutung – RCT

Tabelle 4-63: Operationalisierung von Endpunkt **ISTH größere gastrointestinale Blutung**

Studie	Operationalisierung
ARISTOTLE	<p>ISTH größere Blutung war (in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)“) definiert als eine klinisch akute Blutung, die von einem oder mehreren der folgenden Umstände begleitet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobinabfall ≥ 2 g/dL während einer 24-Stunden Periode • Transfusion von 2 oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentrat • Blutung mit tödlichem Ausgang <p>Größere Blutungen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert), klinisch relevante nicht größere Blutungen und kleinere Blutungen wurden nicht durch das Gremium bestätigt.</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.</p>

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **ISTH größere gastrointestinale Blutung** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ARISTOTLE (CV185030)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISTOTLE (CV185030):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Endpunkt **ISTH größere gastrointestinale Blutung** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
ISTH größere gastrointestinale Blutung	9088	118 (0,763)	9052	130 (0,860)	0,893 [0,696; 1,146]	0,3739

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH größere gastrointestinale Blutung“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH größere gastrointestinale Blutung“ konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 10,7% (HR 0,893; 95%-KI: 0,696-1,146) gezeigt werden. Diese Reduktion war allerdings statistisch nicht signifikant.

4.3.1.3.1.18 Endpunkt Tödliche Blutung – RCT

Tabelle 4-66: Operationalisierung von Endpunkt **Tödliche Blutung**

Studie	Operationalisierung
ARISTOTLE	<p>Tödliche Blutung wurde definiert als eine Blutung, die primäre Todesursache war oder direkt am Eintritt des Todes beteiligt war.</p> <p>Größere Blutungen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert), klinisch relevante nicht größere Blutungen und kleinere Blutungen wurden nicht durch das Gremium bestätigt.</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.</p>

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Tödliche Blutung** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ARISTOTLE (CV185030)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISTOTLE (CV185030):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Endpunkt **Tödliche Blutung** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Tödliche Blutung	9088	8 (0,051)	9052	11 (0,072)	0,722 [0,290; 1,795]	0,4827

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Tödliche Blutung“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Tödliche Blutung“ konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 27,8% (HR 0,722; 95%-KI: 0,290-1,795) gezeigt werden. Diese Reduktion war allerdings statistisch nicht signifikant.

4.3.1.3.1.19 Endpunkt ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung – RCT

Tabelle 4-69: Operationalisierung von Endpunkt **ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung**

Studie	Operationalisierung
ARISTOTLE	<p><u>ISTH größere Blutung</u> war (in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)) definiert als eine klinisch akute Blutung, die von einem oder mehreren der folgenden Umstände begleitet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobinabfall ≥ 2 g/dL während einer 24-Stunden Periode • Transfusion von 2 oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentrat • Blutung, welche mindestens in einer der folgenden, kritischen Körperregionen auftrat: <ul style="list-style-type: none"> ○ intrakraniell, ○ intraspinal, ○ intraokulär (innerhalb des Auges; eine konjunktivale Blutung wurde nicht als intraokulare Blutung gewertet), ○ perikardial, ○ intraartikulär, ○ intramuskuläre mit Kompartmentsyndrom, ○ retroperitoneal • Blutung mit tödlichem Ausgang <p><u>ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung</u></p> <p>ISTH klinisch relevante, nicht größere Blutung war definiert als eine klinisch akute Blutung, welche nicht den zusätzlichen Kriterien einer ISTH größere Blutung entsprach, und welche mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinikeinweisung auf Grund der Blutung, • Medizinische oder chirurgische Behandlung der Blutung durch einen Arzt, • Modifizierung der anti-thrombotischen Therapie (antikoagulatorisch oder plättchenhemmend) <p>Größere Blutungen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert), klinisch relevante nicht größere Blutungen und kleinere Blutungen wurden nicht durch das Gremium bestätigt.</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.</p>

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ARISTOTLE (CV185030)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISTOTLE (CV185030):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Endpunkt **ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung	9088	613 (4,069)	9052	877 (6,010)	0,679 [0,613; 0,753]	<0,0001

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist ein **Beleg** für einen **erheblichen** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 32,1% (HR 0,679; 95%-KI: 0,613-0,753) nachgewiesen werden.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen als **erheblich** zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der ARISTOTLE-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

4.3.1.3.1.20 Endpunkt ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung – RCT

Tabelle 4-72: Operationalisierung von Endpunkt **ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung**

Studie	Operationalisierung
ARISTOTLE	<p>ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung war definiert als eine klinisch akute Blutung, welche nicht den zusätzlichen Kriterien einer ISTH größere Blutung entsprach, und welche mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinikeinweisung auf Grund der Blutung, • Medizinische oder chirurgische Behandlung der Blutung durch einen Arzt, • Modifizierung der anti-thrombotischen Therapie (antikoagulatorisch oder plättchenhemmend) <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.</p>

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ARISTOTLE (CV185030)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISTOTLE (CV185030):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Endpunkt **ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung	9088	318 (2,084)	9052	444 (2,997)	0,697 [0,603; 0,804]	<0,0001

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist ein **Beleg** für einen **erheblichen** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung“ konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 30,3% (HR 0,697; 95%-KI: 0,603-0,804) nachgewiesen werden.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen als **erheblich** zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der ARISTOTLE-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

4.3.1.3.1.21 Endpunkt ISTH kleinere Blutung – RCTTabelle 4-75: Operationalisierung von Endpunkt **ISTH kleinere Blutung**

Studie	Operationalisierung
ARISTOTLE	<p>ISTH kleinere Blutung war definiert als als eine klinisch akute Blutung, die weder die Kriterien einer ISTH größeren Blutung noch die einer ISTH klinisch relevanten, nicht größeren Blutung erfüllte.</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.</p>

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **ISTH kleinere Blutung** in RCT mit dem zu bewertenden

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunktherber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ARISTOTLE (CV185030)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISTOTLE (CV185030):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Endpunkt **ISTH kleinere Blutung** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
ISTH kleinere Blutung	9088	701 (4,718)	9052	989 (6,983)	0,679 [0,616; 0,748]	<0,0001

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).

KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist ein **Beleg** für einen **erheblichen** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH kleinere Blutung“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH kleinere Blutung“ konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 32,1% (HR 0,679; 95%-KI: 0,616-0,748) nachgewiesen werden.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen als **erheblich** zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der ARISTOTLE-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

4.3.1.3.1.22 Endpunkt Alle Blutungen – RCTTabelle 4-78: Operationalisierung von Endpunkt **Alle Blutungen**

Studie	Operationalisierung
ARISTOT LE	<p data-bbox="355 376 1382 465"><u>ISTH größere Blutung</u> war (in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)) definiert als eine klinisch akute Blutung, die von einem oder mehreren der folgenden Umstände begleitet wurde:</p> <ul data-bbox="403 499 1382 1037" style="list-style-type: none"> • Hämoglobinabfall ≥ 2 g/dL während einer 24-Stunden Periode • Transfusion von 2 oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentrat • Blutung, welche mindestens in einer der folgenden, kritischen Körperregionen auftrat: <ul style="list-style-type: none"> ○ intrakraniell, ○ intraspinal, ○ intraokulär (innerhalb des Auges; eine konjunktivale Blutung wurde nicht als intraokulare Blutung gewertet), ○ perikardial, ○ intraartikulär, ○ intramuskuläre mit Kompartmentsyndrom, ○ retroperitoneal • Blutung mit tödlichem Ausgang <ul style="list-style-type: none"> ○ Tödliche Blutung wurde definiert als eine Blutung, die primäre Todesursache war oder direkt am Eintritt des Todes beteiligt war. <p data-bbox="355 1115 852 1144"><u>ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung</u></p> <p data-bbox="355 1151 1382 1240">ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung war definiert als eine klinisch akute Blutung, welche nicht den zusätzlichen Kriterien einer ISTH größere Blutung entsprach, und welche mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte:</p> <ul data-bbox="403 1249 1382 1391" style="list-style-type: none"> • Klinikeinweisung auf Grund der Blutung, • Medizinische oder chirurgische Behandlung der Blutung durch einen Arzt, • Modifizierung der anti-thrombotischen Therapie (antikoagulatorisch oder plättchenhemmend) <p data-bbox="355 1435 1382 1525"><u>ISTH kleinere Blutung</u> war definiert als als eine klinisch akute Blutung, die weder die Kriterien einer ISTH größeren Blutung noch die einer ISTH klinisch relevanten, nicht größeren Blutung erfüllte.</p> <p data-bbox="355 1570 1382 1659">Größere Blutungen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert), klinisch relevante nicht größere Blutungen und kleinere Blutungen wurden nicht durch das Gremium bestätigt.</p> <p data-bbox="355 1704 1382 1765">Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.</p>

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Alle Blutungen** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ARISTOTLE (CV185030)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISTOTLE (CV185030):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Endpunkt **Alle Blutungen** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Alle Blutungen	9088	2356 (18,081)	9052	3060 (25,825)	0,714 [0,677; 0,754]	<0,0001

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist ein **Beleg** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Alle Blutungen“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Alle Blutungen“ konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 28,6% (HR 0,714; 95%-KI: 0,677-0,754) nachgewiesen werden.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen als **beträchtlich** zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der ARISTOTLE-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

4.3.1.3.1.23 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT

Tabelle 4-81: Operationalisierung von Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse (UE)**

Studie	Operationalisierung
ARISTOTLE	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden durch spontane Berichterstattung als auch durch offene Befragung, Untersuchung und Befunderhebung erfasst (um eine Verzerrung zu vermeiden, durften Studienteilnehmer nicht nach dem Auftreten einer oder mehrerer spezifisch benannter UEs gefragt werden).</p> <p>Wenn bekannt, sollte die Diagnose der Grunderkrankung anstelle einzelner Symptome der Grunderkrankung dokumentiert werden. Die folgende Information wurde für alle UEs erhoben: Beginn, Dauer, Intensität, Schweregrad, Zusammenhang mit der Behandlung mit dem geprüften Arzneimittel, eingeleitete Maßnahmen.</p> <p>Als unerwünschtes Ereignis (UE) wurden alle neu aufgetretenen medizinischen Befunde und Verschlechterungen vorbestehender Krankheitsbilder oder –symptome bei Studienteilnehmern unter Anwendung des geprüften Arzneimittels angesehen, ohne dass eine ursächliche Beziehung zur Anwendung des Arzneimittels gegeben sein musste. Ein UE konnte daher jeder unerwünschte Befund (einschließlich nicht normaler Laborwerte), ein Symptom oder eine Erkrankung sein, die in einem zeitlichen Bezug zum Einsatz des geprüften Arzneimittels auftrat, unabhängig von der Beurteilung des ursächlichen Zusammenhangs.</p> <p>Der Prüfarzt war dafür verantwortlich, dem Sponsor und Ethikkommissionen auf Anfrage zusätzliche Informationen zur Verfügung zu stellen, insbesondere bei Todesfällen. Das Ausfüllen zusätzlicher Datenbögen zu während der Studie beobachteten/identifizierten UEs und Abweichungen von Laborwerten konnte angefordert werden.</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.</p>

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse (UE)** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ARISTOTLE (CV185030)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISTOTLE (CV185030):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse (UE)** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse (UE)	9088	7406 (135,679)	9052	7521 (150,384)	0,931 [0,902; 0,962]	<0,0001

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist ein **Beleg** für einen **geringen** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 6,9% (HR 0,931; 95%-KI: 0,902-0,962) nachgewiesen werden.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen als **gering** zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der ARISTOTLE-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

4.3.1.3.1.24 Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – RCTTabelle 4-84: Operationalisierung von Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**

Studie	Operationalisierung
ARISTOT LE	<p>Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) erfasst werden, eingeschlossen solche, von denen ein Zusammenhang mit Protokoll spezifischen Maßnahmen/Abläufen (Prozeduren) angenommen wurde.</p> <p>Als SUE wurden alle unerwünschten medizinischen Ereignisse (unabhängig von der Dosis) definiert, die</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tode führten • lebensbedrohlich waren (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Auftretens zum Tode führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können) • eine Krankenhausaufnahme erforderlich machten oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachten (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert) • In anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierten • kongenitale Anomalie/Fehlbildung bei Geburt (Hinweis: Kongenitale Anomalien/Fehlbildungen bei Geburt mussten auch im Formblatt der Zusatzdokumentaion für Schwangerschaften berichtet werden) • wesentliche (unerwünschte) medizinische Ereignisse (definiert als medizinische Ereignisse, die nicht unmittelbar lebensbedrohlich waren oder zu Tod oder Krankenhauseinweisung geführt haben und die, gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, den Studienteilnehmer/Patienten gefährdet haben oder eine Intervention erforderten [z. B. Medikation, chirurgischer Eingriff], um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. (Beispiele solcher Ereignisse schließen ein (sind aber nicht vollständig): die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen) <p>Nach Vorgabe des Sponsors wurden auch das Auftreten einer Schwangerschaft, Überdosierungen (unabhängig von einem ursächlichen Zusammenhang mit einer UE) und Krebserkrankungen als wesentliche medizinische Ereignisse angesehen. Eine Überdosis war definiert als eine akzidentelle oder beabsichtigte Einnahme einer Dosis eines Medikaments, die sowohl als exzessiv als auch als medizinisch relevant angesehen wurde.</p> <p>Alle SUEs, die bis zu 30 Tagen nach Beendigung der Einnahme des geprüften Arzneimittels auftraten, wurden erfasst. Sofern zutreffend, mußten SUEs erfasst werden, die im Zusammenhang mit zusätzlichen Protokoll-bedingten Prozeduren auftraten (z. B. einer Hautbiopsie während der Nachbeobachtungsphase der Studie). Der Prüfarzt musste den Sponsor (BMS) von jeder SUE unterrichten, die nach diesem Zeitraum auftrat, und von der angenommen wurde, dass der Zusammenhang mit der Einnahme des geprüften Arzneimittels</p>

<p>oder mit Protokoll spezifischen Prozeduren sicher, wahrscheinlich oder möglich war.</p> <p>SUE mussten, unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, auf den SUE Datenbögen dokumentiert und innerhalb 24 Stunden an den Sponsor (BMS) oder dessen Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer Anforderungen sicherzustellen.</p> <p>Ein SUE Bericht war (auch) in jedem Fall zu erstellen, in dem es Zweifel zum Schweregrad (schwerwiegendes UE oder nicht) gab.</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.</p>
--

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ARISTOTLE (CV185030)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISTOTLE (CV185030):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Schwerwiegende unerwünschte	9088	3182	9052	3302 (26,336)	0,938	0,0101

Ereignisse (SUE)	(24,621)	[0,893; 0,985]
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).		
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.		

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist ein **Beleg** für einen **geringen** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 6,2% (HR 0,938; 95%-KI: 0,893-0,985) nachgewiesen werden.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen als **gering** zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der ARISTOTLE-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

4.3.1.3.1.25 Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) – RCT

Tabelle 4-87: Operationalisierung von Endpunkt **Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)**

Studie	Operationalisierung
ARISTOTLE	Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse umfasst alle unerwünschten Ereignisse, die mit oder nach der ersten Dosis des geprüften Arzneimittels auftraten, und für welche die ergriffene Massnahme hinsichtlich des geprüften Arzneimittels "Einnahme des Arzneimittels abgebrochen" lautete. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ARISTOTLE (CV185030)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISTOTLE (CV185030):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Endpunkt **Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)	9088	688 (4,423)	9052	758 (4,983)	0,893 [0,805; 0,990]	0,0314

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist ein **Beleg** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)“ konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 10,7% (HR 0,893; 95%-KI: 0,805-0,990) nachgewiesen werden.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen als **beträchtlich** zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der ARISTOTLE-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

4.3.1.3.1.26 Endpunkt Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität – RCT

Tabelle 4-90: Operationalisierung von Endpunkt **Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität**

Studie	Operationalisierung
ARISTOT LE	<p>Der Klinische Nettoeffekt war definiert als Kombinationsendpunkt der Ereignisse:</p> <p><u>Schlaganfall</u></p> <p>Die Diagnose Schlaganfall erforderte plötzlich aufgetretene fokale neurologische Symptome, welche mindestens 24 Stunden dauerten. Es wurde ausdrücklich empfohlen (war aber kein Erfordernis), ein bildgebendes Verfahren wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) einzusetzen. Alle Schlaganfälle wurden als eindeutig ischämisch (mit oder ohne hämorrhagische Transformation), eindeutig hämorrhagisch oder als Typ „nicht eindeutig“ klassifiziert.</p> <p>Eine bildgebende Gefäßdarstellung wurde empfohlen – wann immer verfügbar -, war aber kein Erfordernis, um eine Unterteilung von ischämischen Schlaganfällen in kardioembolische, lakunäre oder große (gehirnversorgende) Gefäße betreffende Ereignisse vorzunehmen.</p> <p><u>Systemische Embolie</u></p> <p>Das Auftreten einer systemischen Embolie wurde postuliert, wenn das klinische Bild des Patienten mit einem akuten, arteriellen Durchblutungsverlust in einem oder mehreren, peripheren, arteriellen Gefäßen übereinstimmte, wobei die embolische Ursache dieses arteriellen Durchblutungsverlustes durch OP-Präparate, Autopsie, Angiographie, oder andere objektive Untersuchungsverfahren nachgewiesen werden musste.</p> <p><u>ISTH größere Blutung</u> war (in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)“) definiert als eine klinisch akute Blutung, die von einem oder mehreren der folgenden Umstände begleitet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobinabfall ≥ 2 g/dL während einer 24-Stunden Periode • Transfusion von 2 oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentrat • Blutung, welche mindestens in einer der folgenden, kritischen Körperregionen auftrat: <ul style="list-style-type: none"> ○ intrakraniell, ○ intraspinal, ○ intraokulär (innerhalb des Auges; eine konjunktivale Blutung wurde nicht als intraokulare Blutung gewertet), ○ perikardial, ○ intraartikulär, ○ intramuskuläre mit Kompartmentsyndrom, ○ retroperitoneal • Blutung mit tödlichem Ausgang <ul style="list-style-type: none"> ○ Tödliche Blutung wurde definiert als eine Blutung, die primäre Todesursache war oder direkt am Eintritt des Todes beteiligt war. <p><u>Gesamtmortalität</u></p> <p>Todesfälle wurden in kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Todesfälle eingeteilt, wobei alle unbeobachteten Todesfälle solange als kardiovaskuläre Todesfälle klassifiziert wurden, bis eine nicht-kardiovaskuläre Todesursache dokumentiert wurde.</p> <p><u>Vaskuläre Todesfälle</u></p>

<p>Diese Kategorie umfasste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kardiale Todesfälle, z. B. <ul style="list-style-type: none"> ○ kardiogener Schock, ○ Arrhythmie/plötzlicher (Herz)tod, ○ Herzruptur • andere vaskulär bedingte Todesfälle, z. B. <ul style="list-style-type: none"> ○ Schlaganfall, ○ Lungenembolie, ○ Ruptur oder Dissektion eines Aortenaneurysmas • alle Todesfälle auf Grund einer Blutung wurden als kardiovaskuläre Todesfälle klassifiziert <p>.</p> <p><u>Nicht-vaskuläre Todesfälle</u></p> <p>Diese Kategorie umfasste alle Todesfälle mit einer eindeutig nicht kardialen und nicht vaskulären Todesursache wie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respiratorische Insuffizienz (unter Ausschluss von kardiogenem Lungenödem), • Infektion/Sepsis, • Neoplastische Erkrankung, • Trauma (inklusive Selbstmord und Mord) <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>
--

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt **Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität** in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ARISTOTLE (CV185030)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARISTOTLE (CV185030):

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten wurden adäquate Methoden angewandt. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Endpunkt **Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität	9120	1009 (6,131)	9081	1168 (7,199)	0,850 [0,781; 0,925]	0,0002

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, vs. = versus.

Fazit:

Aus den vorgelegten Daten ist ein **Beleg** für einen **erheblichen** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität“ konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 15,0% (HR 0,850; 95%-KI: 0,781-0,925) nachgewiesen werden.

Gemäß den Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in RCT aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist der Zusatznutzen im Sinne einer weitgehenden Vermeidung einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer, einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen sowie der weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen als **erheblich** zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der ARISTOTLE-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Für die ARISTOTLE Studie wurden im Protokoll prädefinierte Subgruppenanalysen und weitere im Statistischen Analyseplan und zusätzlich festgelegte Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte durchgeführt, deren Ergebnisse in den nachfolgenden Tabellen dargestellt sind.

Es wurde nur eine RCT von Apixaban versus zweckmäßige Vergleichstherapie (VKA) identifiziert. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt GesamtmortalitätTabelle 4-93: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Gesamtmortalität** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median	0,4492
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile	0,2194
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,8167
Apixaban-Dosis	0,9381
Geographische Region	0,4805
Alter	0,1163
Geschlecht	0,8094
Weibliche Altersgruppe	0,4850
Ethnie	0,5393
Volkszugehörigkeit	0,4992
Gewicht	0,0665
Body Mass Index	0,2441
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,6244
Anzahl Risikofaktoren	0,6560
CHADS ₂ -Score	0,7658
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,8862
Alter ≥ 75 Jahre	0,7688
Diabetes mellitus	0,3748
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,9598
Herzinsuffizienz	0,4911
Acetylsalicylsäure bei Randomisierung	0,5548
Clopidogrel bei Randomisierung	0,9355
Art des Vorhofflimmerns	0,5028
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,5069
Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,3151
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 , diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist.	

Tabelle 4-94: Endpunkt **Gesamtmortalität** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Gesamtmortalität²						
Alle Patienten	9120	603 (3,523)	9081	669 (3,937)	0,894 [0,801; 0,998] 0,0465	
Alter						0,1163
<65 Jahre	2731	143 (2,742)	2740	134 (2,559)	1,065 [0,842; 1,348]	
65-<75 Jahre	3539	179 (2,666)	3513	229 (3,455)	0,774 [0,637; 0,942]	
≥75 Jahre	2850	281 (5,418)	2828	306 (5,966)	0,911 [0,775; 1,071]	
Geschlecht						0,8094
Männer	5886	414 (3,748)	5899	465 (4,221)	0,887 [0,777; 1,013]	
Frauen	3234	189 (3,113)	3182	204 (3,414)	0,915 [0,751; 1,115]	
Gewicht						0,0665
≤60 kg	1018	122 (7,004)	967	107 (6,329)	1,109 [0,855; 1,438]	
>60 kg	8070	479 (3,128)	8084	560 (3,672)	0,852 [0,754; 0,962]	
CHADS₂-Score						0,7658
≤1	3100	138 (2,281)	3083	142 (2,369)	0,963 [0,762; 1,217]	
2	3262	216 (3,529)	3254	243 (3,975)	0,887 [0,738; 1,065]	
≥3	2758	249 (5,033)	2744	284 (5,814)	0,866 [0,731; 1,027]	
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-15.						
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist; vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „Gesamtmortalität“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“ und „Gewicht“ ergaben sich mit p-Werten für den Interaktionsterm von $<0,2$ Hinweise auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Kardiovaskuläre MortalitätTabelle 4-95: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Kardiovaskuläre Mortalität** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median	0,8747
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile	0,2411
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,7368
Apixaban-Dosis	0,3181
Geographische Region	0,4617
Alter	0,3172
Geschlecht	0,7357
Weibliche Altersgruppe	0,7647
Ethnie	0,5562
Volkszugehörigkeit	0,8481
Gewicht	0,5363
Body Mass Index	0,6486
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,6486
Anzahl Risikofaktoren	0,9606
CHADS ₂ -Score	0,5356
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,5345
Alter ≥ 75 Jahre	0,8997
Diabetes mellitus	0,9838
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,3743
Herzinsuffizienz	0,6354
Acetylsalicylsäure bei Randomisierung	0,6148
Clopidogrel bei Randomisierung	0,6287
Art des Vorhofflimmerns	0,8153
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,9631
Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,3940
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 , diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist.	

Tabelle 4-96: Endpunkt **Kardiovaskuläre Mortalität** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Kardiovaskuläre Mortalität²						
Alle Patienten	9120	308 (1,799)	9081	344 (2,024)	0,890 [0,763; 1,038] 0,1384	
Alter						0,3172
<65 Jahre	2731	87 (1,668)	2740	83 (1,585)	1,043 [0,772; 1,408]	
65-<75 Jahre	3539	86 (1,281)	3513	112 (1,690)	0,762 [0,575; 1,009]	
≥75 Jahre	2850	135 (2,603)	2828	149 (2,905)	0,899 [0,712; 1,134]	
Geschlecht						0,7357
Männer	5886	220 (1,991)	5899	242 (2,197)	0,904 [0,753; 1,085]	
Frauen	3234	88 (1,450)	3182	102 (1,706)	0,851 [0,640; 1,132]	
CHADS₂-Score						0,5356
≤1	3100	71 (1,174)	3083	74 (1,235)	0,951 [0,687; 1,318]	
2	3262	102 (1,667)	3254	129 (2,110)	0,788 [0,608; 1,022]	
≥3	2758	135 (2,727)	2744	141 (2,887)	0,947 [0,748; 1,199]	
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-18.						
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist; vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter, „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie

Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Kombinationsendpunkt:**
Schlaganfall oder systemische Embolie – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median	0,8287
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile	0,1888
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,3879
Apixaban-Dosis	0,2165
Geographische Region	0,4356
Alter	0,1156
Geschlecht	0,5957
Weibliche Altersgruppe	0,9760
Ethnie	0,6143
Volkszugehörigkeit	0,5608
Gewicht	0,2558
Body Mass Index	0,9908
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,7185
Anzahl Risikofaktoren	0,7002
CHADS ₂ -Score	0,4457
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,7090
Alter ≥75 Jahre	0,3602
Diabetes mellitus	0,7050
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,2629
Herzinsuffizienz	0,4998
Acetylsalicylsäure bei Randomisierung	0,4415
Clopidogrel bei Randomisierung	0,8570
Art des Vorhofflimmerns	0,7047
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,4353
Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,2507
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist.	

Tabelle 4-98: Endpunkt **Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie²						
Alle Patienten	9120	212 (1,266)	9081	265 (1,599)	0,792 [0,661; 0,949] 0,0114	
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile						0,1888
Studienzentren mit TTR <1. Quartil (52,35%)	1192	26 (1,235)	1177	50 (2,481)	0,499 [0,310; 0,801]	
Studienzentren mit TTR ≥1. Quartil (52,35%) - <Median - 65,99%	3459	99 (1,580)	3478	109 (1,735)	0,910 [0,693; 1,194]	
Studienzentren mit TTR ≥Median (65,99%) - <3. Quartil (76,50%)	3359	70 (1,109)	3410	85 (1,338)	0,831 [0,605; 1,140]	
Studienzentren mit TTR ≥3. Quartil (75,60%)	1060	16 (0,808)	1009	21 (1,093)	0,733 [0,382; 1,404]	
Alter						0,1156
<65 Jahre	2731	51 (0,999)	2740	44 (0,857)	1,156 [0,772; 1,731]	
65-<75 Jahre	3539	82 (1,250)	3513	112 (1,733)	0,724 [0,545; 0,963]	
≥75 Jahre	2850	79 (1,556)	2828	109 (2,188)	0,714 [0,535; 0,954]	
Geschlecht						0,5957
Männer	5886	132 (1,222)	5899	160 (1,485)	0,823 [0,654; 1,037]	
Frauen	3234	80 (1,347)	3182	105 (1,808)	0,745 [0,557; 0,996]	
CHADS₂-Score						0,4457
≤1	3100	44 (0,740)	3083	51 (0,867)	0,852 [0,569; 1,275]	

2	3262	74 (1,236)	3254	82 (1,370)	0,902 [0,658; 1,235]
≥3	2758	94 (1,955)	2744	132 (2,801)	0,700 [0,538; 0,912]

1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).
 2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-21.
 CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist; vs. = versus.

Fazit Endpunkt „Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile“ und „Alter“ ergaben sich mit p-Werten für den Interaktionsterm von <0,2 Hinweise auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt SchlaganfallTabelle 4-99: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Schlaganfall** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median	0,9286
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile	0,1532
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,4656
Apixaban-Dosis	0,3517
Geographische Region	0,4986
Alter	0,0615
Geschlecht	0,4105
Weibliche Altersgruppe	0,9766
Ethnie	0,7055
Volkszugehörigkeit	0,4284
Gewicht	0,4023
Body Mass Index	0,9078
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,7509
Anzahl Risikofaktoren	0,4612
CHADS ₂ -Score	0,2398
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,3995
Alter ≥75 Jahre	0,5961
Diabetes mellitus	0,5079
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,3058
Herzinsuffizienz	0,4900
Acetylsalicylsäure bei Randomisierung	0,2997
Clopidogrel bei Randomisierung	0,8646
Art des Vorhofflimmerns	0,8147
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,3187
Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,3896
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (<u>c</u> ongestive heart failure, <u>h</u> ypertension, <u>a</u> ge ≥75, <u>d</u> iabetes mellitus je 1 Punkt; prior <u>s</u> troke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist.	

Tabelle 4-100: Endpunkt **Schlaganfall** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Schlaganfall²						
Alle Patienten	9120	199 (1,188)	9081	250 (1,507)	0,788 [0,654; 0,949] 0,0122	
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile						0,1532
Studienzentren mit TTR <1. Quartil (52,35%)	1192	25 (1,188)	1177	49 (2,431)	0,489 [0,302; 0,792]	
Studienzentren mit TTR ≥1. Quartil (52,35%) - <Median - 65,99%	3459	95 (1,515)	3478	103 (1,638)	0,923 [0,698; 1,220]	
Studienzentren mit TTR ≥Median (65,99%) - <3. Quartil (76,50%)	3359	64 (1,013)	3410	78 (1,228)	0,827 [0,594; 1,152]	
Studienzentren mit TTR ≥3. Quartil (75,60%)	1060	14 (0,706)	1009	20 (1,041)	0,674 [0,340; 1,334]	
Alter						0,0615
<65 Jahre	2731	49 (0,959)	2740	40 (0,778)	1,220 [0,804; 1,853]	
65-<75 Jahre	3539	74 (1,128)	3513	109 (1,686)	0,671 [0,500; 0,902]	
≥75 Jahre	2850	76 (1,497)	2828	101 (2,027)	0,741 [0,550; 0,997]	
Geschlecht						0,4105
Männer	5886	126 (1,166)	5899	150 (1,392)	0,838 [0,661; 1,062]	
Frauen	3234	73 (1,227)	3182	100 (1,721)	0,712 [0,527; 0,963]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Schlaganfall²						
CHADS₂-Score						0,2398
≤1	3100	44 (0,740)	3083	47 (0,799)	0,924 [0,613; 1,395]	
2	3262	70 (1,168)	3254	77 (1,286)	0,908 [0,657; 1,255]	
≥3	2758	85 (1,765)	2744	126 (2,673)	0,662 [0,503; 0,872]	
<p>1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).</p> <p>2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-24.</p> <p>CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist; vs. = versus.</p>						

Fazit Endpunkt „Schlaganfall“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile“ und „Alter“ ergaben sich mit p-Werten für den Interaktionsterm von <0,2 Hinweise auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache

Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median	0,7453
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile	0,4337
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,9615
Apixaban-Dosis	0,4406
Geographische Region	0,7949
Alter	0,1578
Geschlecht	0,2779
Weibliche Altersgruppe	0,9791
Ethnie	0,7408
Volkszugehörigkeit	0,8765
Gewicht	0,9427
Body Mass Index	0,1860
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,7272
Anzahl Risikofaktoren	0,5475
CHADS ₂ -Score	0,3958
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,6063
Alter ≥75 Jahre	0,6153
Diabetes mellitus	0,3864
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,2344
Herzinsuffizienz	0,3742
Acetylsalicylsäure bei Randomisierung	0,4110
Clopidogrel bei Randomisierung	0,6281
Art des Vorhofflimmerns	0,6054
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,5684
Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,4534
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (<u>o</u> ngestive heart failure, <u>h</u> ypertension, <u>a</u> ge ≥75, <u>d</u> iabetes mellitus je 1 Punkt; prior <u>s</u> troke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist.	

Tabelle 4-102: Endpunkt **Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache²						
Alle Patienten	9120	162 (0,966)	9081	175 (1,053)	0,916 [0,740; 1,134] 0,4220	
Alter						0,1578
<65 Jahre	2731	38 (0,743)	2740	27 (0,525)	1,403 [0,856; 2,297]	
65-<75 Jahre	3539	64 (0,974)	3513	79 (1,220)	0,803 [0,577; 1,116]	
≥75 Jahre	2850	60 (1,181)	2828	69 (1,381)	0,856 [0,605; 1,209]	
Geschlecht						0,2779
Männer	5886	102 (0,943)	5899	101 (0,935)	1,009 [0,766; 1,328]	
Frauen	3234	60 (1,008)	3182	74 (1,272)	0,792 [0,563; 1,113]	
Body Mass Index						0,1860
≤28 kg/m ²	4155	96 (1,296)	4194	90 (1,196)	1,079 [0,809; 1,438]	
>28-33 kg/m ²	2858	37 (0,687)	2753	52 (1,034)	0,669 [0,439; 1,020]	
>33 kg/m ²	2059	29 (0,746)	2088	32 (0,804)	0,930 [0,563; 1,538]	
CHADS₂-Score						0,3958
≤1	3100	31 (0,521)	3083	27 (0,458)	1,132 [0,676; 1,897]	
2	3262	57 (0,951)	3254	56 (0,934)	1,017 [0,703; 1,471]	
≥3	2758	74 (1,535)	2744	92 (1,946)	0,791 [0,582; 1,074]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache²						
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-27.						
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist; vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“ und „Body Mass Index“ ergaben sich mit p-Werten für den Interaktionsterm von <0,2 Hinweise auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Ischämischer SchlaganfallTabelle 4-103: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Ischämischer Schlaganfall** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median	0,5300
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile	0,8290
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,9781
Apixaban-Dosis	0,3789
Geographische Region	0,4622
Alter	0,0675
Geschlecht	0,3123
Weibliche Altersgruppe	0,9816
Ethnie	0,9559
Volkszugehörigkeit	0,9970
Gewicht	0,9314
Body Mass Index	0,3343
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,3057
Anzahl Risikofaktoren	0,3545
CHADS ₂ -Score	0,4651
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,5182
Alter ≥ 75 Jahre	0,4600
Diabetes mellitus	0,4840
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,3611
Herzinsuffizienz	0,0293
Acetylsalicylsäure bei Randomisierung	0,6513
Clopidogrel bei Randomisierung	0,4876
Art des Vorhofflimmerns	0,4487
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,7708
Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,4528
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 , diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist.	

Tabelle 4-104: Endpunkt **Ischämischer Schlaganfall** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Ischämischer Schlaganfall²						
Alle Patienten	9120	140 (0,835)	9081	136 (0,818)	1,020 [0,805; 1,291] 0,8713	
Alter						0,0675
<65 Jahre	2731	36 (0,704)	2740	20 (0,389)	1,798 [1,041; 3,107]	
65-<75 Jahre	3539	50 (0,761)	3513	58 (0,896)	0,850 [0,582; 1,241]	
≥75 Jahre	2850	54 (1,063)	2828	58 (1,161)	0,915 [0,632; 1,326]	
Geschlecht						0,3123
Männer	5886	92 (0,851)	5899	82 (0,759)	1,117 [0,829; 1,504]	
Frauen	3234	48 (0,806)	3182	54 (0,928)	0,867 [0,587; 1,279]	
CHADS₂-Score						0,4651
≤1	3100	29 (0,488)	3083	22 (0,373)	1,299 [0,746; 2,260]	
2	3262	48 (0,801)	3254	44 (0,734)	1,093 [0,726; 1,645]	
≥3	2758	63 (1,307)	2744	70 (1,480)	0,885 [0,630; 1,244]	
Herzinsuffizienz						0,0293
Ja	2784	48 (0,961)	2757	30 (0,612)	1,558 [0,988; 2,459]	
Nein	6336	92 (0,782)	6324	106 (0,905)	0,863 [0,653; 1,141]	
<p>1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).</p> <p>2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-30.</p> <p>CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (<u>c</u>ongestive heart failure, <u>h</u>ypertension, <u>a</u>ge ≥75, <u>d</u>iabetes mellitus je 1 Punkt; prior <u>s</u>troke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist; vs. = versus.</p>						

Fazit Endpunkt „Ischämischer Schlaganfall“:

Für die Subgruppenanalyse nach „Alter“ und „Herzinsuffizienz“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $<0,2$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Schlaganfall unbekannter UrsacheTabelle 4-105: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Schlaganfall unbekannter Ursache** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median	0,4937
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile	0,6253
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,8666
Apixaban-Dosis	0,9861
Geographische Region	0,4459
Alter	0,3379
Geschlecht	0,6751
Weibliche Altersgruppe	0,9998
Ethnie	0,8018
Volkszugehörigkeit	0,2738
Gewicht	0,7687
Body Mass Index	0,4837
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,0570
Anzahl Risikofaktoren	0,3437
CHADS ₂ -Score	0,8109
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,1476
Alter ≥ 75 Jahre	0,1513
Diabetes mellitus	0,8737
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,9866
Herzinsuffizienz	0,1036
Acetylsalicylsäure bei Randomisierung	0,7082
Clopidogrel bei Randomisierung	0,9998
Art des Vorhofflimmerns	0,9834
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,8284
Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,9848
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (<u>c</u> ongestive heart failure, <u>h</u> ypertension, <u>a</u> ge ≥ 75 , <u>d</u> iabetes mellitus je 1 Punkt; prior <u>s</u> troke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist.	

Tabelle 4-106: Endpunkt **Schlaganfall unbekannter Ursache** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Schlaganfall unbekannter Ursache²						
Alle Patienten	9120	14 (0,084)	9081	21 (0,126)	0,650 [0,331; 1,278] 0,2119	
Alter						0,3379
<65 Jahre	2731	1 (0,020)	2740	3 (0,058)	0,328 [0,034; 3,154]	
65-<75 Jahre	3539	8 (0,122)	3513	15 (0,232)	0,534 [0,226; 1,260]	
≥75 Jahre	2850	5 (0,098)	2828	3 (0,060)	1,670 [0,399; 6,990]	
Geschlecht						0,6751
Männer	5886	7 (0,065)	5899	9 (0,083)	0,770 [0,287; 2,067]	
Frauen	3234	7 (0,118)	3182	12 (0,206)	0,576 [0,227; 1,463]	
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)						
Schwer oder moderat (≤50 ml/min)	1502	5 (0,195)	1515	2 (0,077)	2,557 [0,496; 13,188]	0,0570
Mild (>50-80 ml/min)	3817	7 (0,100)	3770	8 (0,116)	0,866 [0,314; 2,389]	
Keine (>80 ml/min)	3761	2 (0,028)	3757	11 (0,156)	0,180 [0,040; 0,813]	
CHADS₂-Score						
≤1	3100	1 (0,017)	3083	3 (0,051)	0,333 [0,035; 3,199]	0,8109
2	3262	4 (0,067)	3254	6 (0,100)	0,665 [0,188; 2,355]	
≥3	2758	9 (0,187)	2744	12 (0,254)	0,739 [0,311; 1,753]	
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA						
Ja	1694	8 (0,269)	1742	7 (0,230)	1,174 [0,426; 3,237]	0,1476
Nein	7426	6 (0,044)	7339	14 (0,103)	0,421	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Schlaganfall unbekannter Ursache²						
					[0,162; 1,096]	
Alter \geq75 Jahre						
Ja	2850	5 (0,098)	2828	3 (0,060)	1,670 [0,399; 6,990]	0,1513
Nein	6270	9 (0,077)	6253	18 (0,155)	0,495 [0,223; 1,103]	
Herzinsuffizienz						
Ja	2784	7 (0,140)	2757	16 (0,326)	0,423 [0,174; 1,028]	0,1036
Nein	6336	7 (0,059)	6324	5 (0,043)	1,406 [0,446; 4,429]	
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-33.						
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age \geq 75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist; vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „Schlaganfall unbekannter Ursache“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)“, „Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA“, „Alter \geq 75 Jahre“ und „Herzinsuffizienz“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $<0,2$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“, „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Hämorrhagischer SchlaganfallTabelle 4-107: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Hämorrhagischer Schlaganfall** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median	0,3189
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile	0,1077
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,0713
Apixaban-Dosis	0,5537
Geographische Region	0,0923
Alter	0,0791
Geschlecht	0,9975
Weibliche Altersgruppe	0,9996
Ethnie	0,1835
Volkszugehörigkeit	0,1948
Gewicht	0,0460
Body Mass Index	0,0353
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,1539
Anzahl Risikofaktoren	0,4246
CHADS ₂ -Score	0,4236
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,3493
Alter ≥ 75 Jahre	0,8891
Diabetes mellitus	0,5724
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,9324
Herzinsuffizienz	0,4695
Acetylsalicylsäure bei Randomisierung	0,4632
Clopidogrel bei Randomisierung	0,9749
Art des Vorhofflimmerns	0,2562
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,2574
Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,9726
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 , diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist.	

Tabelle 4-108: Endpunkt **Hämorrhagischer Schlaganfall** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Hämorrhagischer Schlaganfall²						
Alle Patienten	9120	40 (0,237)	9081	78 (0,466)	0,512 [0,350; 0,749] 0,0006	
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile						0,1077
Studienzentren mit TTR <1. Quartil (52,35%)	1192	2 (0,094)	1177	16 (0,785)	0,121 [0,028; 0,525]	
Studienzentren mit TTR ≥1. Quartil (52,35%) - <Median - 65,99%	3459	21 (0,332)	3478	36 (0,567)	0,585 [0,342; 1,003]	
Studienzentren mit TTR ≥Median (65,99%) - <3. Quartil (76,50%)	3359	16 (0,251)	3410	21 (0,328)	0,770 [0,402; 1,476]	
Studienzentren mit TTR ≥3. Quartil (75,60%)	1060	1 (0,050)	1009	5 (0,258)	0,193 [0,023; 1,653]	
Vorausgegangene VKA-Therapie						0,0713
Ja	5208	14 (0,146)	5193	41 (0,433)	0,338 [0,184; 0,620]	
Nein	3912	26 (0,355)	3888	37 (0,509)	0,698 [0,423; 1,153]	
Geographische Region						0,0923
Nordamerika	2249	5 (0,117)	2225	12 (0,280)	0,427 [0,150; 1,211]	
Lateinamerika	1743	14 (0,461)	1725	15 (0,507)	0,922 [0,445; 1,910]	
Europa	3672	13 (0,186)	3671	19 (0,276)	0,678 [0,335; 1,373]	
Asien/Pazifischer Raum	1456	8 (0,307)	1460	32 (1,230)	0,250 [0,115; 0,543]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Hämorrhagischer Schlaganfall²						
Alter						0,0791
<65 Jahre	2731	13 (0,253)	2740	13 (0,252)	0,995 [0,461; 2,146]	
65-<75 Jahre	3539	10 (0,151)	3513	33 (0,505)	0,299 [0,147; 0,606]	
≥75 Jahre	2850	17 (0,332)	2828	32 (0,635)	0,527 [0,293; 0,950]	
Geschlecht						0,9975
Männer	5886	26 (0,239)	5899	51 (0,469)	0,508 [0,317; 0,815]	
Frauen	3234	14 (0,233)	3182	27 (0,460)	0,507 [0,266; 0,967]	
Ethnie						0,1835
Weiß	7536	32 (0,227)	7493	44 (0,314)	0,722 [0,458; 1,139]	
Schwarz oder Afroamerikaner	125	0 (0,000)	102	1 (0,575)	N.E. [N.E.; N.E.]	
Asiatisch	1310	8 (0,347)	1332	31 (1,324)	0,261 [0,120; 0,568]	
Andere	149	0 (0,000)	153	2 (0,947)	N.E. [N.E.; N.E.]	
Volkszugehörigkeit						0,1948
Lateinamerika- nisch	1808	12 (0,380)	1803	15 (0,484)	0,794 [0,372; 1,696]	
Nicht latein- amerikanisch	7312	28 (0,204)	7276	63 (0,462)	0,441 [0,283; 0,689]	
Gewicht						0,0460
≤60 kg	1018	3 (0,175)	967	18 (1,095)	0,159 [0,047; 0,540]	
>60 kg	8070	36 (0,238)	8084	60 (0,399)	0,598 [0,395; 0,904]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Hämorrhagischer Schlaganfall²						
Body Mass Index						0,0353
≤28 kg/m ²	4155	17 (0,227)	4194	49 (0,647)	0,351 [0,202; 0,610]	
>28-33 kg/m ²	2858	19 (0,352)	2753	18 (0,355)	0,989 [0,519; 1,884]	
>33 kg/m ²	2059	3 (0,077)	2088	11 (0,275)	0,282 [0,079; 1,012]	
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)						
Schwer oder moderat (≤50 ml/min)						0,305 [0,131; 0,711]
Mild (>50-80 ml/min)	3817	16 (0,227)	3770	36 (0,519)	0,439 [0,244; 0,791]	
Keine (>80 ml/min)	3761	16 (0,224)	3757	19 (0,267)	0,836 [0,430; 1,626]	
CHADS₂-Score						
≤1	3100	13 (0,218)	3083	20 (0,339)	0,644 [0,321; 1,295]	
2	3262	13 (0,215)	3254	21 (0,348)	0,618 [0,310; 1,235]	
≥3	2758	14 (0,287)	2744	37 (0,771)	0,374 [0,202; 0,691]	
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-36.						
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N.E. = non-estimable (nicht berechenbar); TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist; vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „Hämorrhagischer Schlaganfall“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile“, „Vorausgegangene VKA-Therapie“, „Geographische Region“, „Alter“, „Ethnie“, „Volkszugehörigkeit“, „Gewicht“, „Body Mass Index“ und „Ausmaß

Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $<0,2$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall

Tabelle 4-109: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median	0,6989
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile	0,8817
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,3662
Apixaban-Dosis	0,1059
Geographische Region	0,2379
Alter	0,3855
Geschlecht	0,3544
Weibliche Altersgruppe	0,9828
Ethnie	0,4520
Volkszugehörigkeit	0,3877
Gewicht	0,2370
Body Mass Index	0,6237
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,3946
Anzahl Risikofaktoren	0,8093
CHADS ₂ -Score	0,4799
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,2046
Alter ≥75 Jahre	0,7703
Diabetes mellitus	0,6622
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,9637
Herzinsuffizienz	0,6332
Acetylsalicylsäure bei Randomisierung	0,0911
Clopidogrel bei Randomisierung	0,9659
Art des Vorhofflimmerns	0,2916
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,1084
Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,8304
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist.	

Tabelle 4-110: Endpunkt **Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall²						
Alle Patienten	9120	85 (0,504)	9081	118 (0,706)	0,714 [0,540; 0,943] 0,0178	
Apixaban-Dosis						0,1059
2-mal tgl. 2,5 mg	428	3 (0,422)	403	11 (1,643)	0,250 [0,070; 0,898]	
2-mal tgl. 5 mg	8692	82 (0,508)	8678	107 (0,667)	0,761 [0,571; 1,015]	
Alter						0,3855
<65 Jahre	2731	20 (0,390)	2740	19 (0,368)	1,039 [0,554; 1,947]	
65-<75 Jahre	3539	27 (0,409)	3513	44 (0,674)	0,610 [0,378; 0,984]	
≥75 Jahre	2850	38 (0,743)	2828	55 (1,094)	0,681 [0,451; 1,030]	
Geschlecht						0,3544
Männer	5886	46 (0,423)	5899	72 (0,663)	0,637 [0,440; 0,922]	
Frauen	3234	39 (0,652)	3182	46 (0,785)	0,832 [0,543; 1,275]	
CHADS₂-Score						0,4799
≤1	3100	11 (0,184)	3083	21 (0,355)	0,519 [0,250; 1,077]	
2	3262	30 (0,498)	3254	34 (0,564)	0,880 [0,539; 1,439]	
≥3	2758	44 (0,906)	2744	63 (1,316)	0,690 [0,469; 1,014]	
Acetylsalicylsäure bei Randomisierung						0,0911
Ja	2859	27 (0,513)	2773	50 (0,979)	0,521 [0,326; 0,833]	
Nein	6261	58 (0,501)	6308	68 (0,586)	0,861 [0,607; 1,222]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall²						
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit						0,1084
Ja	3529	38 (0,580)	3431	65 (1,022)	0,566 [0,379; 0,845]	
Nein	5559	47 (0,459)	5621	53 (0,514)	0,896 [0,605; 1,328]	
<p>1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).</p> <p>2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-39.</p> <p>CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist; vs. = versus.</p>						

Fazit „Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Apixaban-Dosis“, „Acetylsalicylsäure bei Randomisierung“ und „Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von <0,2 ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“, „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Zur Behinderung führender Schlaganfall

Tabelle 4-111: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Zur Behinderung führender Schlaganfall** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median	0,5770
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile	0,8947
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,4947
Apixaban-Dosis	0,1640
Geographische Region	0,0684
Alter	0,1853
Geschlecht	0,7514
Weibliche Altersgruppe	0,9999
Ethnie	0,7859
Volkszugehörigkeit	0,2600
Gewicht	0,2797
Body Mass Index	0,5245
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,4137
Anzahl Risikofaktoren	0,7278
CHADS ₂ -Score	0,2574
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,3598
Alter ≥75 Jahre	0,0669
Diabetes mellitus	0,5677
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,8001
Herzinsuffizienz	0,4506
Acetylsalicylsäure bei Randomisierung	0,1254
Clopidogrel bei Randomisierung	0,9737
Art des Vorhofflimmerns	0,1157
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,1117
Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,9735
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist.	

Tabelle 4-112: Endpunkt **Zur Behinderung führender Schlaganfall** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Zur Behinderung führender Schlaganfall²						
Alle Patienten	9120	54 (0,320)	9081	64 (0,383)	0,838 [0,583; 1,203] 0,3375	
Apixaban-Dosis						0,1640
2-mal tgl. 2,5 mg	428	1 (0,141)	403	5 (0,747)	0,187 [0,022; 1,599]	
2-mal tgl. 5 mg	8692	53 (0,328)	8678	59 (0,368)	0,892 [0,615; 1,292]	
Geographische Region						0,0684
Nordamerika	2249	5 (0,117)	2225	14 (0,327)	0,360 [0,130; 1,001]	
Lateinamerika	1743	11 (0,363)	1725	10 (0,338)	1,072 [0,455; 2,525]	
Europa	3672	23 (0,330)	3671	15 (0,218)	1,500 [0,783; 2,876]	
Asien/Pazifischer Raum	1456	15 (0,577)	1460	25 (0,962)	0,604 [0,318; 1,146]	
Alter						0,1853
<65 Jahre	2731	14 (0,273)	2740	13 (0,252)	1,062 [0,499; 2,260]	
65-<75 Jahre	3539	22 (0,333)	3513	19 (0,291)	1,145 [0,620; 2,116]	
≥75 Jahre	2850	18 (0,352)	2828	32 (0,637)	0,555 [0,311; 0,988]	
Geschlecht						0,7514
Männer	5886	32 (0,294)	5899	40 (0,368)	0,797 [0,501; 1,268]	
Frauen	3234	22 (0,368)	3182	24 (0,409)	0,898 [0,503; 1,602]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Zur Behinderung führender Schlaganfall²						
CHADS₂-Score						0,2574
≤1	3100	7 (0,117)	3083	11 (0,186)	0,627 [0,243; 1,618]	
2	3262	21 (0,349)	3254	16 (0,266)	1,308 [0,682; 2,506]	
≥3	2758	26 (0,535)	2744	37 (0,773)	0,695 [0,421; 1,148]	
Alter ≥75 Jahre						0,0669
Ja	2850	18 (0,352)	2828	32 (0,637)	0,555 [0,311; 0,988]	
Nein	6270	36 (0,307)	6253	32 (0,274)	1,117 [0,694; 1,798]	
Acetylsalicylsäure bei Randomisierung						0,1254
Ja	2859	16 (0,304)	2773	27 (0,529)	0,572 [0,308; 1,062]	
Nein	6261	38 (0,328)	6308	37 (0,319)	1,037 [0,659; 1,631]	
Art des Vorhofflimmerns						0,1157
Permanent oder persistierend	7744	52 (0,365)	7668	56 (0,398)	0,915 [0,628; 1,335]	
Paroxysmal	1374	2 (0,077)	1412	8 (0,301)	0,251 [0,053; 1,181]	
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit						0,1117
Ja	3529	23 (0,351)	3431	36 (0,566)	0,617 [0,366; 1,042]	
Nein	5559	31 (0,303)	5621	28 (0,272)	1,119 [0,671; 1,865]	
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-42.						
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist; vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „Zur Behinderung führender Schlaganfall“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Apixaban-Dosis“, „Geographische Region“, „Alter“, „Alter ≥ 75 Jahre“, „Acetylsalicylsäure bei Randomisierung“, „Art des Vorhofflimmerns“ und „Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,2$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.11 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Tödlicher SchlaganfallTabelle 4-113: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Tödlicher Schlaganfall** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median	0,2170
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile	0,6862
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,4936
Apixaban-Dosis	0,4228
Geographische Region	0,2567
Alter	0,0226
Geschlecht	0,2832
Weibliche Altersgruppe	0,9876
Ethnie	0,5934
Volkszugehörigkeit	0,6043
Gewicht	0,4408
Body Mass Index	0,7897
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,7222
Anzahl Risikofaktoren	0,4635
CHADS ₂ -Score	0,5885
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,3202
Alter ≥ 75 Jahre	0,0421
Diabetes mellitus	0,7995
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,6037
Herzinsuffizienz	0,8671
Acetylsalicylsäure bei Randomisierung	0,5813
Clopidogrel bei Randomisierung	0,9783
Art des Vorhofflimmerns	0,8022
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,6747
Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,8120
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 , diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist.	

Tabelle 4-114: Endpunkt **Tödlicher Schlaganfall** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Tödlicher Schlaganfall²						
Alle Patienten	9120	32 (0,189)	9081	54 (0,322)	0,588 [0,379; 0,910] 0,0172	
Alter						0,0226
<65 Jahre	2731	6 (0,117)	2740	6 (0,116)	0,989 [0,319; 3,066]	
65-<75 Jahre	3539	5 (0,075)	3513	25 (0,382)	0,200 [0,076; 0,522]	
≥75 Jahre	2850	21 (0,410)	2828	23 (0,455)	0,903 [0,500; 1,631]	
Geschlecht						0,2832
Männer	5886	15 (0,138)	5899	32 (0,294)	0,468 [0,254; 0,865]	
Frauen	3234	17 (0,283)	3182	22 (0,374)	0,760 [0,403; 1,431]	
CHADS₂-Score						0,5885
≤1	3100	4 (0,067)	3083	10 (0,169)	0,399 [0,125; 1,274]	
2	3262	9 (0,149)	3254	18 (0,298)	0,499 [0,224; 1,112]	
≥3	2758	19 (0,389)	2744	26 (0,540)	0,721 [0,399; 1,302]	
Alter ≥75 Jahre						0,0421
Ja	2850	21 (0,410)	2828	23 (0,455)	0,903 [0,500; 1,631]	
Nein	6270	11 (0,093)	6253	31 (0,265)	0,353 [0,177; 0,702]	
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-45.						
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist; vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „Tödlicher Schlaganfall“:

Für die Subgruppenanalyse nach „Alter“ und „Alter ≥ 75 Jahre“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,2$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.12 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Systemische EmbolieTabelle 4-115: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Systemische Embolie** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median	0,7220
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile	0,8820
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,3063
Apixaban-Dosis	0,9851
Geographische Region	0,5107
Alter	0,1278
Geschlecht	0,5223
Weibliche Altersgruppe	1,0000
Ethnie	0,7727
Volkszugehörigkeit	0,4597
Gewicht	0,1545
Body Mass Index	0,1480
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,9172
Anzahl Risikofaktoren	0,9852
CHADS ₂ -Score	0,8294
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,0351
Alter ≥75 Jahre	0,1349
Diabetes mellitus	0,3187
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,3483
Herzinsuffizienz	0,9351
Acetylsalicylsäure bei Randomisierung	0,3382
Clopidogrel bei Randomisierung	0,9999
Art des Vorhofflimmerns	0,9847
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,4575
Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,3770
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist.	

Tabelle 4-116: Endpunkt **Systemische Embolie** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Systemische Embolie²						
Alle Patienten	9120	15 (0,089)	9081	17 (0,101)	0,873 [0,436; 1,749] 0,7020	
Alter						0,1278
<65 Jahre	2731	2 (0,039)	2740	4 (0,077)	0,514 [0,094; 2,805]	
65-<75 Jahre	3539	9 (0,136)	3513	4 (0,061)	2,231 [0,687; 7,246]	
≥75 Jahre	2850	4 (0,078)	2828	9 (0,178)	0,442 [0,136; 1,434]	
Geschlecht						0,5223
Männer	5886	7 (0,064)	5899	10 (0,092)	0,711 [0,270; 1,868]	
Frauen	3234	8 (0,133)	3182	7 (0,119)	1,131 [0,410; 3,120]	
Gewicht						0,1545
≤60 kg	1018	2 (0,117)	967	6 (0,363)	0,323 [0,065; 1,599]	
>60 kg	8070	13 (0,086)	8084	11 (0,073)	1,181 [0,529; 2,636]	
Body Mass Index						0,1480
≤28 kg/m ²	4155	6 (0,080)	4194	13 (0,171)	0,469 [0,178; 1,235]	
>28-33 kg/m ²	2858	7 (0,129)	2753	3 (0,059)	2,183 [0,564; 8,442]	
>33 kg/m ²	2059	2 (0,051)	2088	1 (0,025)	2,038 [0,185; 22,478]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Systemische Embolie²						
CHADS₂-Score						0,8294
≤1	3100	0 (0,000)	3083	6 (0,101)	N.E. [N.E.; N.E.]	
2	3262	5 (0,083)	3254	5 (0,083)	1,000 [0,289; 3,454]	
≥3	2758	10 (0,205)	2744	6 (0,125)	1,656 [0,602; 4,556]	
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA						
Ja	1694	7 (0,232)	1742	2 (0,064)	3,573 [0,742; 17,199]	0,0351
Nein	7426	8 (0,058)	7339	15 (0,110)	0,526 [0,223; 1,240]	
Alter ≥75 Jahre						
Ja	2850	4 (0,078)	2828	9 (0,178)	0,442 [0,136; 1,434]	0,1349
Nein	6270	11 (0,093)	6253	8 (0,068)	1,372 [0,552; 3,410]	
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-48.						
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N.E. = non-estimable (nicht berechenbar); TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist; vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „Systemische Embolie“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“, „Gewicht“, „Body Mass Index“, „Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA“ und „Alter ≥75 Jahre“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von <0,2 ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.13 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Myokardinfarkt

Tabelle 4-117: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Myokardinfarkt – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median	0,0683
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile	0,1130
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,5744
Apixaban-Dosis	0,8827
Geographische Region	0,6205
Alter	0,1849
Geschlecht	0,2721
Weibliche Altersgruppe	0,9999
Ethnie	0,7000
Volkszugehörigkeit	0,3110
Gewicht	0,1500
Body Mass Index	0,3980
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,5214
Anzahl Risikofaktoren	0,7823
CHADS ₂ -Score	0,3400
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,2030
Alter ≥ 75 Jahre	0,1215
Diabetes mellitus	0,4576
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,0237
Herzinsuffizienz	0,8380
Acetylsalicylsäure bei Randomisierung	0,2534
Clopidogrel bei Randomisierung	0,9665
Art des Vorhofflimmerns	0,3418
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,2603
Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,1089
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 , diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist.	

Tabelle 4-118: Endpunkt **Myokardinfarkt** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Myokardinfarkt²						
Alle Patienten	9120	90 (0,535)	9081	102 (0,611)	0,879 [0,662; 1,167] 0,3720	
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median						0,0683
Studienzentren mit TTR <Median (65,99%)	4651	43 (0,510)	4655	36 (0,430)	1,190 [0,764; 1,853]	
Studienzentren mit TTR >Median (65,99%)	4419	46 (0,553)	4419	66 (0,795)	0,693 [0,476; 1,010]	
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile						0,1130
Studienzentren mit TTR <1. Quartil (52,35%)	1192	5 (0,236)	1177	9 (0,441)	0,536 [0,179; 1,598]	
Studienzentren mit TTR ≥1. Quartil (52,35%) - <Median - 65,99%	3459	38 (0,602)	3478	27 (0,426)	1,418 [0,866; 2,323]	
Studienzentren mit TTR ≥Median (65,99%) - <3. Quartil (76,50%)	3359	35 (0,552)	3410	52 (0,816)	0,677 [0,441; 1,039]	
Studienzentren mit TTR ≥3. Quartil (75,60%)	1060	11 (0,554)	1009	14 (0,726)	0,745 [0,338; 1,641]	
Alter						0,1849
<65 Jahre	2731	15 (0,292)	2740	27 (0,524)	0,562 [0,299; 1,056]	
65-<75 Jahre	3539	34 (0,515)	3513	40 (0,614)	0,836 [0,529; 1,321]	
≥75 Jahre	2850	41 (0,804)	2828	35 (0,697)	1,156 [0,736; 1,815]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Myokardinfarkt²						
Geschlecht						0,2721
Männer	5886	60 (0,553)	5899	76 (0,701)	0,789 [0,562; 1,106]	
Frauen	3234	30 (0,501)	3182	26 (0,444)	1,109 [0,656; 1,876]	
Gewicht						0,1500
≤60 kg	1018	11 (0,642)	967	6 (0,364)	1,733 [0,641; 4,687]	
>60 kg	8070	79 (0,525)	8084	96 (0,641)	0,819 [0,608; 1,103]	
CHADS₂-Score						0,3400
≤1	3100	24 (0,404)	3083	25 (0,424)	0,950 [0,542; 1,663]	
2	3262	35 (0,582)	3254	32 (0,532)	1,091 [0,676; 1,762]	
≥3	2758	31 (0,637)	2744	45 (0,942)	0,675 [0,427; 1,067]	
Alter ≥75 Jahre						0,1215
Ja	2850	41 (0,804)	2828	35 (0,697)	1,156 [0,736; 1,815]	
Nein	6270	49 (0,418)	6253	67 (0,574)	0,728 [0,504; 1,053]	
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck						0,0237
Ja	7962	75 (0,510)	7954	96 (0,657)	0,776 [0,574; 1,050]	
Nein	1158	15 (0,707)	1127	6 (0,291)	2,453 [0,951; 6,326]	
Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit						0,1089
Ja	211	34 (9,284)	170	24 (7,903)	1,213 [0,718; 2,048]	
Nein	8877	56 (0,341)	8882	78 (0,477)	0,715 [0,507; 1,008]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Myokardinfarkt²						
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-51.						
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist; vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „Myokardinfarkt“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median“, „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile“, „Alter“, „Gewicht“, „Alter ≥75 Jahre“, „Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck“ und „Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit“ ergab sich mit einem p-Wert von <0,2 ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.14 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH größere BlutungTabelle 4-119: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **ISTH größere Blutung** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median	0,0087
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile	0,0364
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,5022
Apixaban-Dosis	0,2082
Geographische Region	0,1637
Alter	0,6350
Geschlecht	0,0822
Weibliche Altersgruppe	0,6249
Ethnie	0,2335
Volkszugehörigkeit	0,3421
Gewicht	0,2178
Body Mass Index	0,0902
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,0283
Anzahl Risikofaktoren	0,0636
CHADS ₂ -Score	0,4018
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,7094
Alter ≥ 75 Jahre	0,3885
Diabetes mellitus	0,0033
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,9661
Herzinsuffizienz	0,2976
Acetylsalicylsäure bei Randomisierung	0,3973
Clopidogrel bei Randomisierung	0,8116
Art des Vorhofflimmerns	0,7522
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,5646
Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,4636
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 , diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist.	

Tabelle 4-120: Endpunkt **ISTH größere Blutung** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH größere Blutung²						
Alle Patienten	9088	327 (2,134)	9052	462 (3,089)	0,694 [0,602; 0,799] <0,0001	
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median						0,0087
Studienzentren mit TTR <Median (65,99%)	4633	129 (1,679)	4645	224 (3,011)	0,559 [0,450; 0,694]	
Studienzentren mit TTR >Median (65,99%)	4406	197 (2,601)	4402	238 (3,167)	0,823 [0,681; 0,993]	
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile						0,0364
Studienzentren mit TTR <1. Quartil (52,35%)	1187	24 (1,253)	1174	50 (2,808)	0,446 [0,274; 0,726]	
Studienzentren mit TTR ≥1. Quartil (52,35%) - <Median - 65,99%	3446	105 (1,821)	3471	174 (3,075)	0,593 [0,466; 0,756]	
Studienzentren mit TTR ≥Median (65,99%) - <3. Quartil (76,50%)	3346	150 (2,612)	3395	174 (3,029)	0,864 [0,694; 1,074]	
Studienzentren mit TTR ≥3. Quartil (75,60%)	1060	47 (2,567)	1007	64 (3,612)	0,708 [0,486; 1,031]	
Geographische Region						0,1637
Nordamerika	2244	106 (2,797)	2219	137 (3,608)	0,774 [0,600; 0,997]	
Lateinamerika	1739	60 (2,106)	1721	94 (3,496)	0,605 [0,437; 0,836]	
Europa	3657	110 (1,744)	3656	135 (2,205)	0,796 [0,619; 1,024]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH größere Blutung²						
Asien/Pazifischer Raum	1448	51 (2,143)	1456	96 (4,090)	0,524 [0,373; 0,737]	
Alter						0,6350
<65 Jahre	2723	56 (1,175)	2732	72 (1,515)	0,779 [0,550; 1,105]	
65-<75 Jahre	3529	120 (1,991)	3501	166 (2,820)	0,705 [0,558; 0,892]	
≥75 Jahre	2836	151 (3,333)	2819	224 (5,193)	0,644 [0,524; 0,792]	
Geschlecht						0,0822
Männer	5868	225 (2,256)	5879	294 (2,983)	0,757 [0,637; 0,901]	
Frauen	3220	102 (1,906)	3173	168 (3,294)	0,580 [0,454; 0,742]	
Body Mass Index						0,0902
≤28 kg/m ²	4139	150 (2,222)	4182	250 (3,717)	0,598 [0,489; 0,732]	
>28-33 kg/m ²	2852	109 (2,206)	2744	133 (2,903)	0,761 [0,591; 0,981]	
>33 kg/m ²	2050	67 (1,888)	2082	76 (2,124)	0,887 [0,639; 1,232]	
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)						
Schwer oder moderat (≤50 ml/min)	1493	73 (3,213)	1512	142 (6,436)	0,502 [0,379; 0,666]	0,0283
Mild (>50- 80 ml/min)	3807	157 (2,453)	3758	199 (3,207)	0,765 [0,620; 0,943]	
Keine (>80 ml/min)	3750	96 (1,458)	3746	119 (1,835)	0,794 [0,607; 1,039]	
Anzahl Risikofaktoren						0,0636
≤1	3019	66 (1,227)	2993	119 (2,273)	0,539 [0,399; 0,728]	
≥2	6069	261 (2,624)	6059	343 (3,529)	0,746 [0,635; 0,876]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH größere Blutung²						
CHADS₂-Score						0,4018
≤1	3093	76 (1,380)	3076	126 (2,335)	0,589 [0,443; 0,783]	
2	3246	125 (2,296)	3246	163 (3,025)	0,762 [0,604; 0,962]	
≥3	2749	126 (2,880)	2730	173 (4,148)	0,701 [0,557; 0,881]	
Diabetes mellitus						
Ja	2276	112 (3,005)	2250	114 (3,132)	0,963 [0,742; 1,249]	
Nein	6812	215 (1,854)	6802	348 (3,075)	0,603 [0,509; 0,715]	
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-54.						
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist; vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „ISTH größere Blutung“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Geographische Region“, „Geschlecht“, „Body Mass Index“, „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median“, „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile“, „Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)“, „Diabetes mellitus“ und „Anzahl Risikofaktoren“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von <0,2 ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.15 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH intrakranielle größere Blutung

Tabelle 4-121: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **ISTH intrakranielle größere Blutung** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median	0,9816
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile	0,4993
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,0268
Apixaban-Dosis	0,3459
Geographische Region	0,7572
Alter	0,0645
Geschlecht	0,9489
Weibliche Altersgruppe	0,9994
Ethnie	0,8826
Volkszugehörigkeit	0,3958
Gewicht	0,1609
Body Mass Index	0,6589
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,0713
Anzahl Risikofaktoren	0,7284
CHADS ₂ -Score	0,1775
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,5943
Alter ≥75 Jahre	0,2832
Diabetes mellitus	0,5991
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,5292
Herzinsuffizienz	0,0502
Acetylsalicylsäure bei Randomisierung	0,4592
Clopidogrel bei Randomisierung	0,9708
Art des Vorhofflimmerns	0,4655
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,2475
Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,6804

CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Tabelle 4-122: Endpunkt **ISTH intrakranielle größere Blutung** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH intrakranielle größere Blutung²						
Alle Patienten	9088	52 (0,335)	9052	122 (0,804)	0,420 [0,303; 0,581] <0,0001	
Vorausgegangene VKA-Therapie						0,0268
Ja	5196	20 (0,225)	5180	70 (0,800)	0,281 [0,171; 0,463]	
Nein	3892	32 (0,481)	3872	52 (0,808)	0,597 [0,385; 0,928]	
Alter						0,0645
<65 Jahre	2723	15 (0,312)	2732	17 (0,354)	0,871 [0,435; 1,744]	
65-<75 Jahre	3529	17 (0,279)	3501	48 (0,806)	0,347 [0,199; 0,603]	
≥75 Jahre	2836	20 (0,433)	2819	57 (1,289)	0,340 [0,204; 0,566]	
Geschlecht						0,9489
Männer	5868	34 (0,336)	5879	80 (0,800)	0,420 [0,281; 0,628]	
Frauen	3220	18 (0,332)	3173	42 (0,811)	0,410 [0,236; 0,713]	
Gewicht						0,1609
≤60 kg	1013	5 (0,321)	965	22 (1,493)	0,217 [0,082; 0,573]	
>60 kg	8043	46 (0,331)	8059	100 (0,732)	0,452 [0,319; 0,641]	
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)						0,0713
Schwer oder moderat (≤50 ml/min)	1493	8 (0,346)	1512	40 (1,760)	0,197 [0,092; 0,421]	
Mild (>50-80 ml/min)	3807	25 (0,385)	3758	52 (0,825)	0,468 [0,291; 0,754]	
Keine	3750	18 (0,271)	3746	30 (0,458)	0,587	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH intrakranielle größere Blutung²						
(>80 ml/min)					[0,327; 1,054]	
CHADS₂-Score						0,1775
≤1	3093	15 (0,270)	3076	33 (0,604)	0,447 [0,243; 0,823]	
2	3246	21 (0,380)	3246	35 (0,641)	0,591 [0,344; 1,016]	
≥3	2749	16 (0,360)	2730	54 (1,270)	0,287 [0,164; 0,501]	
Herzinsuffizienz						0,0502
Ja	2777	7 (0,152)	2750	33 (0,747)	0,205 [0,091; 0,463]	
Nein	6311	45 (0,412)	6302	89 (0,827)	0,499 [0,348; 0,714]	
<p>1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).</p> <p>2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-57.</p> <p>CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist; vs. = versus.</p>						

Fazit Endpunkt „ISTH intrakranielle größere Blutung“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“, „Gewicht“, „Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)“, „CHADS₂-Score“, „Vorausgegangene VKA-Therapie“ und „Herzinsuffizienz“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von <0,2 ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Geschlecht“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.16 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)

Tabelle 4-123: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal) – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median	0,0175
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile	0,1046
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,9336
Apixaban-Dosis	0,3075
Geographische Region	0,3972
Alter	0,7455
Geschlecht	0,0574
Weibliche Altersgruppe	0,7131
Ethnie	0,5290
Volkszugehörigkeit	0,1447
Gewicht	0,6755
Body Mass Index	0,1075
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,1778
Anzahl Risikofaktoren	0,0351
CHADS ₂ -Score	0,3103
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,2334
Alter ≥75 Jahre	0,5671
Diabetes mellitus	0,0066
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,7831
Herzinsuffizienz	0,6186
Acetylsalicylsäure bei Randomisierung	0,1744
Clopidogrel bei Randomisierung	0,4882
Art des Vorhofflimmerns	0,5052
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,2705
Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,4237
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist.	

Tabelle 4-124: Endpunkt **ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)²						
Alle Patienten	9088	275 (1,794)	9052	340 (2,274)	0,792 [0,676; 0,929] 0,0041	
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median						0,0175
Studienzentren mit TTR <Median (65,99%)	4633	98 (1,275)	4645	152 (2,042)	0,626 [0,486; 0,807]	
Studienzentren mit TTR >Median (65,99%)	4406	176 (2,324)	4402	188 (2,498)	0,931 [0,758; 1,143]	
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile						0,1046
Studienzentren mit TTR <1. Quartil (52,35%)	1187	19 (0,992)	1174	32 (1,797)	0,551 [0,312; 0,972]	
Studienzentren mit TTR ≥1. Quartil (52,35%) - <Median - 65,99%	3446	79 (1,368)	3471	120 (2,119)	0,647 [0,487; 0,859]	
Studienzentren mit TTR ≥Median (65,99%) - <3. Quartil (76,50%)	3346	132 (2,298)	3395	137 (2,381)	0,966 [0,761; 1,227]	
Studienzentren mit TTR ≥3. Quartil (75,60%)	1060	44 (2,403)	1007	51 (2,875)	0,833 [0,556; 1,246]	
Alter						0,7455
<65 Jahre	2723	41 (0,860)	2732	55 (1,157)	0,751 [0,501; 1,126]	
65-<75 Jahre	3529	103 (1,709)	3501	118 (2,004)	0,851 [0,653; 1,108]	
≥75 Jahre	2836	131 (2,892)	2819	167 (3,871)	0,747	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)²						
					[0,595; 0,940]	
Geschlecht						0,0574
Männer	5868	191 (1,915)	5879	214 (2,172)	0,884 [0,727; 1,074]	
Frauen	3220	84 (1,569)	3173	126 (2,470)	0,638 [0,484; 0,841]	
Volkszugehörigkeit						0,1447
Lateinamerika- nisch	1804	49 (1,651)	1797	75 (2,665)	0,621 [0,434; 0,891]	
Nicht latein- amerikanisch	7284	226 (1,829)	7253	265 (2,184)	0,839 [0,702; 1,002]	
Body Mass Index						0,1075
≤28 kg/m ²	4139	121 (1,792)	4182	178 (2,647)	0,677 [0,538; 0,853]	
>28-33 kg/m ²	2852	91 (1,841)	2744	98 (2,139)	0,864 [0,650; 1,150]	
>33 kg/m ²	2050	63 (1,775)	2082	61 (1,705)	1,039 [0,730; 1,477]	
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)						0,1778
Schwer oder moderat (≤50 ml/min)	1493	65 (2,860)	1512	102 (4,623)	0,622 [0,456; 0,850]	
Mild (>50- 80 ml/min)	3807	132 (2,062)	3758	147 (2,369)	0,870 [0,687; 1,100]	
Keine (>80 ml/min)	3750	78 (1,185)	3746	89 (1,373)	0,864 [0,637; 1,171]	
Anzahl Risikofaktoren						0,0351
≤1	3019	51 (0,948)	2993	87 (1,662)	0,569 [0,402; 0,804]	
≥2	6069	224 (2,252)	6059	253 (2,603)	0,868 [0,725; 1,039]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)²						
CHADS₂-Score						0,3103
≤1	3093	61 (1,108)	3076	93 (1,723)	0,640 [0,464; 0,885]	
2	3246	104 (1,910)	3246	128 (2,376)	0,809 [0,624; 1,047]	
≥3	2749	110 (2,515)	2730	119 (2,853)	0,888 [0,685; 1,151]	
Diabetes mellitus						0,0066
Ja	2276	99 (2,656)	2250	88 (2,418)	1,102 [0,827; 1,468]	
Nein	6812	176 (1,517)	6802	252 (2,227)	0,682 [0,562; 0,827]	
Acetylsalicylsäure bei Randomisierung						0,1744
Ja	2846	111 (2,352)	2762	116 (2,604)	0,919 [0,708; 1,192]	
Nein	6242	164 (1,546)	6290	224 (2,133)	0,725 [0,593; 0,887]	
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-60.						
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist; vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile“, „Geschlecht“, „Volkszugehörigkeit“, „Body Mass Index“, „Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)“, „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median“, „Anzahl Risikofaktoren“, „Diabetes mellitus“ und „Acetylsalicylsäure bei Randomisierung“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von <0,2 ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.17 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH größere gastrointestinale Blutung

Tabelle 4-125: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH größere gastrointestinale Blutung – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median	0,0695
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile	0,3198
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,7267
Apixaban-Dosis	0,3414
Geographische Region	0,0618
Alter	0,4685
Geschlecht	0,0519
Weibliche Altersgruppe	0,9763
Ethnie	0,4795
Volkszugehörigkeit	0,0413
Gewicht	0,6805
Body Mass Index	0,2093
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,5478
Anzahl Risikofaktoren	0,0964
CHADS ₂ -Score	0,6198
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,9743
Alter ≥75 Jahre	0,3929
Diabetes mellitus	0,0048
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,7123
Herzinsuffizienz	0,8443
Acetylsalicylsäure bei Randomisierung	0,6303
Clopidogrel bei Randomisierung	0,2684
Art des Vorhofflimmerns	0,1789
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,6825
Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,6093

CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Tabelle 4-126: Endpunkt **ISTH größere gastrointestinale Blutung** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH größere gastrointestinale Blutung²						
Alle Patienten	9088	118 (0,763)	9052	130 (0,860)	0,893 [0,696; 1,146] 0,3739	
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median						0,0695
Studienzentren mit TTR <Median (65,99%)	4633	46 (0,595)	4645	65 (0,867)	0,688 [0,471; 1,003]	
Studienzentren mit TTR >Median (65,99%)	4406	72 (0,939)	4402	65 (0,853)	1,101 [0,787; 1,539]	
Geographische Region						0,0618
Nordamerika	2244	45 (1,174)	2219	37 (0,960)	1,219 [0,789; 1,883]	
Lateinamerika	1739	18 (0,626)	1721	34 (1,249)	0,504 [0,285; 0,893]	
Europa	3657	37 (0,582)	3656	33 (0,535)	1,099 [0,687; 1,757]	
Asien/Pazifischer Raum	1448	18 (0,751)	1456	26 (1,097)	0,688 [0,377; 1,255]	
Alter						0,4685
<65 Jahre	2723	12 (0,250)	2732	20 (0,418)	0,595 [0,291; 1,217]	
65-<75 Jahre	3529	47 (0,774)	3501	53 (0,893)	0,867 [0,585; 1,284]	
≥75 Jahre	2836	59 (1,285)	2819	57 (1,296)	0,989 [0,687; 1,424]	
Geschlecht						0,0519
Männer	5868	88 (0,874)	5879	83 (0,833)	1,052 [0,780; 1,420]	
Frauen	3220	30 (0,555)	3173	47 (0,911)	0,612 [0,387; 0,968]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH größere gastrointestinale Blutung²						
Volkszugehörigkeit						0,0413
Lateinamerika- nisch	1804	18 (0,601)	1797	33 (1,158)	0,523 [0,294; 0,928]	
Nicht latein- amerikanisch	7284	100 (0,802)	7253	97 (0,791)	1,015 [0,768; 1,342]	
Anzahl Risikofaktoren						0,0964
≤1	3019	19 (0,351)	2993	32 (0,606)	0,578 [0,328; 1,020]	
≥2	6069	99 (0,985)	6059	98 (0,996)	0,991 [0,750; 1,311]	
CHADS₂-Score						0,6198
≤1	3093	25 (0,451)	3076	33 (0,607)	0,741 [0,441; 1,247]	
2	3246	45 (0,818)	3246	52 (0,954)	0,862 [0,579; 1,285]	
≥3	2749	48 (1,086)	2730	45 (1,064)	1,030 [0,686; 1,547]	
Diabetes mellitus						0,0048
Ja	2276	49 (1,300)	2250	32 (0,868)	1,496 [0,958; 2,336]	
Nein	6812	69 (0,590)	6802	98 (0,857)	0,689 [0,506; 0,937]	
Art des Vorhofflimmerns						0,1789
Permanent oder persistierend	7715	102 (0,779)	7646	119 (0,933)	0,836 [0,641; 1,089]	
Paroxysmal	1371	16 (0,677)	1405	11 (0,465)	1,456 [0,676; 3,137]	
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-63.						
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist; vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „ISTH gastrointestinale größere Blutung“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median“, „Geographische Region“, „Geschlecht“, „Anzahl Risikofaktoren“, „Volkszugehörigkeit“, „Diabetes mellitus“ und „Art des Vorhofflimmerns“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $<0,2$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.18 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Tödliche BlutungTabelle 4-127: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Tödliche Blutung** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median	0,5428
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile	0,9461
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,9528
Apixaban-Dosis	0,9898
Geographische Region	0,2452
Alter	0,9413
Geschlecht	0,3625
Weibliche Altersgruppe	0,9999
Ethnie	0,7730
Volkszugehörigkeit	0,2567
Gewicht	0,8169
Body Mass Index	0,7795
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,4459
Anzahl Risikofaktoren	0,6357
CHADS ₂ -Score	0,4273
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,7564
Alter ≥ 75 Jahre	0,8524
Diabetes mellitus	0,9846
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,3799
Herzinsuffizienz	0,7056
Acetylsalicylsäure bei Randomisierung	0,8544
Clopidogrel bei Randomisierung	0,9902
Art des Vorhofflimmerns	0,7548
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,6015
Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,9879
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (<u>c</u> ongestive heart failure, <u>h</u> ypertension, <u>a</u> ge ≥ 75 , <u>d</u> iabetes mellitus je 1 Punkt; prior <u>s</u> troke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist.	

Tabelle 4-128: Endpunkt **Tödliche Blutung** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Tödliche Blutung²						
Alle Patienten	9088	8 (0,051)	9052	11 (0,072)	0,722 [0,290; 1,795] 0,4827	
Alter						0,9413
<65 Jahre	2723	1 (0,021)	2732	2 (0,041)	0,480 [0,043; 5,299]	
65-<75 Jahre	3529	3 (0,049)	3501	4 (0,067)	0,760 [0,170; 3,395]	
≥75 Jahre	2836	4 (0,086)	2819	5 (0,113)	0,787 [0,211; 2,932]	
Geschlecht						0,3625
Männer	5868	5 (0,049)	5879	9 (0,090)	0,550 [0,184; 1,642]	
Frauen	3220	3 (0,055)	3173	2 (0,038)	1,442 [0,241; 8,629]	
CHADS₂-Score						0,4273
≤1	3093	3 (0,054)	3076	2 (0,036)	1,511 [0,252; 9,042]	
2	3246	2 (0,036)	3246	6 (0,110)	0,325 [0,066; 1,611]	
≥3	2749	3 (0,067)	2730	3 (0,070)	0,985 [0,199; 4,879]	
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-66.						
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist; vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „Tödliche Blutung“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“, „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.19 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung

Tabelle 4-129: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median	0,0080
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile	0,0206
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,9956
Apixaban-Dosis	0,2065
Geographische Region	0,0293
Alter	0,7399
Geschlecht	0,4923
Weibliche Altersgruppe	0,3758
Ethnie	0,0575
Volkszugehörigkeit	0,7200
Gewicht	0,0708
Body Mass Index	0,1223
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,2021
Anzahl Risikofaktoren	0,1085
CHADS ₂ -Score	0,5191
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,7300
Alter ≥75 Jahre	0,4533
Diabetes mellitus	0,0008
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,8252
Herzinsuffizienz	0,5628
Acetylsalicylsäure bei Randomisierung	0,3516
Clopidogrel bei Randomisierung	0,2238
Art des Vorhofflimmerns	0,5276
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,1860
Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,1509
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist.	

Tabelle 4-130: Endpunkt **ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung²						
Alle Patienten	9088	613 (4,069)	9052	877 (6,010)	0,679 [0,613; 0,753] <0,0001	
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median						0,0080
Studienzentren mit TTR <Median (65,99%)	4633	248 (3,270)	4645	413 (5,668)	0,580 [0,496; 0,679]	
Studienzentren mit TTR >Median (65,99%)	4406	362 (4,883)	4402	464 (6,351)	0,770 [0,671; 0,883]	
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile						0,0206
Studienzentren mit TTR <1. Quartil (52,35%)	1187	45 (2,368)	1174	95 (5,447)	0,443 [0,310; 0,631]	
Studienzentren mit TTR ≥1. Quartil (52,35%) - <Median - 65,99%	3446	203 (3,571)	3471	318 (5,738)	0,625 [0,524; 0,745]	
Studienzentren mit TTR ≥Median (65,99%) - <3. Quartil (76,50%)	3346	266 (4,724)	3395	345 (6,162)	0,768 [0,655; 0,902]	
Studienzentren mit TTR ≥3. Quartil (75,60%)	1060	96 (5,383)	1007	119 (6,971)	0,770 [0,588; 1,008]	
Geographische Region						0,0293
Nordamerika	2244	193 (5,215)	2219	247 (6,707)	0,778 [0,644; 0,939]	
Lateinamerika	1739	115 (4,110)	1721	171 (6,477)	0,638 [0,504; 0,808]	
Europa	3657	217 (3,491)	3656	286 (4,767)	0,736 [0,617; 0,878]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung²						
Asien/Pazifischer Raum	1448	88 (3,743)	1456	173 (7,617)	0,489 [0,378; 0,633]	
Alter						0,7399
<65 Jahre	2723	122 (2,593)	2732	178 (3,823)	0,682 [0,541; 0,858]	
65-<75 Jahre	3529	234 (3,941)	3501	320 (5,570)	0,707 [0,597; 0,837]	
≥75 Jahre	2836	257 (5,812)	2819	379 (9,040)	0,646 [0,552; 0,757]	
Geschlecht						0,4923
Männer	5868	409 (4,172)	5879	576 (6,001)	0,697 [0,614; 0,791]	
Frauen	3220	204 (3,876)	3173	301 (6,026)	0,646 [0,541; 0,772]	
Ethnie						0,0575
Weiß	7512	532 (4,232)	7469	717 (5,878)	0,722 [0,646; 0,808]	
Schwarz oder Afroamerikaner	125	6 (3,111)	102	6 (4,089)	0,860 [0,276; 2,681]	
Asiatisch	1302	70 (3,353)	1328	143 (6,937)	0,483 [0,363; 0,643]	
Andere	149	5 (2,324)	153	11 (5,857)	0,321 [0,102; 1,011]	
Gewicht						0,0708
≤60 kg	1013	55 (3,598)	965	101 (7,063)	0,513 [0,369; 0,712]	
>60 kg	8043	555 (4,116)	8059	773 (5,894)	0,701 [0,629; 0,782]	
Body Mass Index						0,1223
≤28 kg/m ²	4139	275 (4,146)	4182	447 (6,815)	0,609 [0,524; 0,708]	
>28-33 kg/m ²	2852	202 (4,159)	2744	242 (5,394)	0,776 [0,644; 0,935]	
>33 kg/m ²	2050	132 (3,773)	2082	183 (5,258)	0,719 [0,575; 0,900]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung²						
Anzahl Risikofaktoren						0,1085
≤1	3019	155 (2,921)	2993	253 (4,949)	0,591 [0,483; 0,721]	
≥2	6069	458 (4,693)	6059	624 (6,582)	0,716 [0,635; 0,808]	
CHADS₂-Score						
≤1	3093	165 (3,038)	3076	260 (4,931)	0,616 [0,507; 0,748]	0,5191
2	3246	230 (4,297)	3246	319 (6,086)	0,709 [0,598; 0,840]	
≥3	2749	218 (5,092)	2730	298 (7,307)	0,702 [0,590; 0,836]	
Diabetes mellitus						
Ja	2276	184 (5,027)	2250	197 (5,528)	0,913 [0,747; 1,117]	0,0008
Nein	6812	429 (3,761)	6802	680 (6,165)	0,612 [0,542; 0,690]	
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit						
Ja	3529	294 (5,067)	3431	381 (6,976)	0,733 [0,629; 0,853]	0,1860
Nein	5559	319 (3,444)	5621	496 (5,432)	0,635 [0,552; 0,731]	
Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit						
Ja	211	18 (5,181)	170	31 (11,693)	0,432 [0,241; 0,773]	0,1509
Nein	8877	595 (4,043)	8882	846 (5,905)	0,687 [0,618; 0,763]	
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-69.						
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist; vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Ethnie“, „Gewicht“, „Body Mass Index“, „Anzahl Risikofaktoren“, „Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit“, „Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit“, „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median“, „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile“, „Geographische Region“ und „Diabetes mellitus“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $<0,2$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“, „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.20 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung

Tabelle 4-131: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median	0,3228
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile	0,2377
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,8242
Apixaban-Dosis	0,4485
Geographische Region	0,2912
Alter	0,7963
Geschlecht	0,6085
Weibliche Altersgruppe	0,1373
Ethnie	0,1306
Volkszugehörigkeit	0,6253
Gewicht	0,1591
Body Mass Index	0,2342
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,9705
Anzahl Risikofaktoren	0,7484
CHADS ₂ -Score	0,9764
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,9376
Alter ≥75 Jahre	0,9739
Diabetes mellitus	0,1366
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,6457
Herzinsuffizienz	0,9233
Acetylsalicylsäure bei Randomisierung	0,4867
Clopidogrel bei Randomisierung	0,0425
Art des Vorhofflimmerns	0,2201
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,1264
Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,1232

CHADS₂-Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist.

Tabelle 4-132: Endpunkt **ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung²						
Alle Patienten	9088	318 (2,084)	9052	444 (2,997)	0,697 [0,603; 0,804] <0,0001	
Alter						0,7963
<65 Jahre	2723	70 (1,475)	2732	109 (2,316)	0,640 [0,474; 0,864]	
65-<75 Jahre	3529	124 (2,065)	3501	165 (2,837)	0,728 [0,576; 0,918]	
≥75 Jahre	2836	124 (2,750)	2819	170 (3,958)	0,698 [0,554; 0,880]	
Geschlecht						0,6085
Männer	5868	208 (2,093)	5879	301 (3,089)	0,680 [0,569; 0,811]	
Frauen	3220	110 (2,066)	3173	143 (2,820)	0,737 [0,575; 0,945]	
Weibliche Altersgruppe						0,1373
≤50 Jahre	80	1 (0,795)	88	7 (4,986)	0,158 [0,019; 1,283]	
>50 Jahre	3140	109 (2,097)	3085	136 (2,758)	0,765 [0,595; 0,985]	
Ethnie						0,1306
Weiß	7512	286 (2,245)	7469	373 (3,012)	0,748 [0,641; 0,872]	
Schwarz oder Afroamerikaner	125	2 (1,021)	102	4 (2,676)	0,475 [0,087; 2,600]	
Asiatisch	1302	28 (1,327)	1328	64 (3,063)	0,434 [0,278; 0,677]	
Andere	149	2 (0,928)	153	3 (1,561)	0,562 [0,094; 3,378]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung²						
Gewicht						0,1591
≤60 kg	1013	21 (1,360)	965	41 (2,817)	0,486 [0,287; 0,822]	
>60 kg	8043	294 (2,152)	8059	402 (3,020)	0,715 [0,616; 0,832]	
CHADS₂-Score						0,9764
≤1	3093	100 (1,827)	3076	141 (2,640)	0,692 [0,535; 0,894]	
2	3246	117 (2,153)	3246	167 (3,140)	0,688 [0,543; 0,871]	
≥3	2749	101 (2,321)	2730	136 (3,271)	0,711 [0,550; 0,920]	
Diabetes mellitus						0,1366
Ja	2276	79 (2,117)	2250	90 (2,488)	0,857 [0,633; 1,159]	
Nein	6812	239 (2,073)	6802	354 (3,161)	0,658 [0,558; 0,775]	
Clopidogrel bei Randomisierung						0,0425
Ja	169	4 (1,457)	168	16 (6,450)	0,231 [0,077; 0,691]	
Nein	8919	314 (2,096)	8884	428 (2,938)	0,715 [0,619; 0,828]	
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit						0,1264
Ja	3529	155 (2,629)	3431	187 (3,359)	0,789 [0,638; 0,977]	
Nein	5559	163 (1,741)	5621	257 (2,778)	0,628 [0,516; 0,764]	
Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit						0,1232
Ja	211	6 (1,665)	170	14 (5,064)	0,343 [0,131; 0,894]	
Nein	8877	312 (2,094)	8882	430 (2,957)	0,710 [0,614; 0,822]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung²						
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-72.						
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist; vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Weibliche Altersgruppe“, „Ethnie“, „Gewicht“, „Diabetes mellitus“, „Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit“, „Clopidogrel bei Randomisierung“ und „Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit“ ergab sich mit einem p-Wert von <0,2 ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“, „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.21 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt ISTH kleinere BlutungTabelle 4-133: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **ISTH kleinere Blutung** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median	0,0181
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile	0,1285
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,4713
Apixaban-Dosis	0,8313
Geographische Region	0,8595
Alter	0,8183
Geschlecht	0,1463
Weibliche Altersgruppe	0,8664
Ethnie	0,8888
Volkszugehörigkeit	0,3684
Gewicht	0,4786
Body Mass Index	0,0333
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,4210
Anzahl Risikofaktoren	0,2459
CHADS ₂ -Score	0,5824
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,8671
Alter ≥ 75 Jahre	0,5711
Diabetes mellitus	0,8897
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,5507
Herzinsuffizienz	0,2124
Acetylsalicylsäure bei Randomisierung	0,6498
Clopidogrel bei Randomisierung	0,9436
Art des Vorhofflimmerns	0,2368
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,6227
Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,7267
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 , diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist.	

Tabelle 4-134: Endpunkt **ISTH kleinere Blutung** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH kleinere Blutung²						
Alle Patienten	9088	701 (4,718)	9052	989 (6,983)	0,679 [0,616; 0,748] <0,0001	
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median						0,0181
Studienzentren mit TTR <Median (65,99%)	4633	295 (3,950)	4645	471 (6,671)	0,598 [0,517; 0,692]	
Studienzentren mit TTR >Median (65,99%)	4406	402 (5,490)	4402	518 (7,293)	0,755 [0,662; 0,860]	
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile						0,1285
Studienzentren mit TTR <1. Quartil (52,35%)	1187	70 (3,765)	1174	111 (6,591)	0,587 [0,435; 0,791]	
Studienzentren mit TTR ≥1. Quartil (52,35%) - <Median - 65,99%	3446	225 (4,012)	3471	360 (6,696)	0,602 [0,510; 0,712]	
Studienzentren mit TTR ≥Median (65,99%) - <3. Quartil (76,50%)	3346	306 (5,500)	3395	400 (7,371)	0,748 [0,645; 0,868]	
Studienzentren mit TTR ≥3. Quartil (75,60%)	1060	96 (5,458)	1007	118 (7,041)	0,779 [0,595; 1,019]	
Alter						0,8183
<65 Jahre	2723	150 (3,222)	2732	227 (4,973)	0,652 [0,531; 0,802]	
65-<75 Jahre	3529	291 (4,987)	3501	414 (7,497)	0,668 [0,575; 0,776]	
≥75 Jahre	2836	260 (5,954)	2819	348 (8,537)	0,704 [0,599; 0,827]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
ISTH kleinere Blutung²						
Geschlecht						0,1463
Männer	5868	443 (4,566)	5879	601 (6,398)	0,717 [0,634; 0,811]	
Frauen	3220	258 (5,004)	3173	388 (8,134)	0,618 [0,528; 0,723]	
Body Mass Index						
≤28 kg/m ²	4139	318 (4,866)	4182	466 (7,315)	0,667 [0,578; 0,769]	0,0333
>28-33 kg/m ²	2852	227 (4,737)	2744	256 (5,841)	0,816 [0,683; 0,976]	
>33 kg/m ²	2050	154 (4,465)	2082	261 (7,807)	0,576 [0,472; 0,703]	
CHADS₂-Score						
≤1	3093	225 (4,222)	3076	299 (5,823)	0,728 [0,612; 0,865]	0,5824
2	3246	257 (4,871)	3246	370 (7,271)	0,673 [0,574; 0,789]	
≥3	2749	219 (5,150)	2730	320 (8,122)	0,642 [0,541; 0,763]	
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-75.						
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist; vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „ISTH kleinere Blutung“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile“, „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median“, „Body Mass Index“ und „Geschlecht“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von <0,2 ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.22 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Alle BlutungTabelle 4-135: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Alle Blutungen** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median	0,0028
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile	0,0147
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,2168
Apixaban-Dosis	0,3652
Geographische Region	0,5524
Alter	0,9149
Geschlecht	0,0060
Weibliche Altersgruppe	0,6364
Ethnie	0,6613
Volkszugehörigkeit	0,9873
Gewicht	0,0697
Body Mass Index	0,0663
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,9650
Anzahl Risikofaktoren	0,7749
CHADS ₂ -Score	0,6810
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,6857
Alter ≥ 75 Jahre	0,9613
Diabetes mellitus	0,7150
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,5631
Herzinsuffizienz	0,9239
Acetylsalicylsäure bei Randomisierung	0,8636
Clopidogrel bei Randomisierung	0,0235
Art des Vorhofflimmerns	0,2998
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,9872
Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,4682
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (<u>c</u> ongestive heart failure, <u>h</u> ypertension, <u>a</u> ge ≥ 75 , <u>d</u> iabetes mellitus je 1 Punkt; prior <u>s</u> troke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist.	

Tabelle 4-136: Endpunkt **Alle Blutungen** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Alle Blutungen²						
Alle Patienten	9088	2356 (18,081)	9052	3060 (25,825)	0,714 [0,677; 0,754] <0,0001	
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median						0,0028
Studienzentren mit TTR <Median (65,99%)	4633	960 (14,146)	4645	1365 (22,282)	0,652 [0,600; 0,708]	
Studienzentren mit TTR >Median (65,99%)	4406	1385 (22,395)	4402	1695 (29,619)	0,768 [0,716; 0,825]	
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile						0,0147
Studienzentren mit TTR <1. Quartil (52,35%)	1187	199 (11,480)	1174	300 (19,873)	0,600 [0,502; 0,718]	
Studienzentren mit TTR ≥1. Quartil (52,35%) - <Median - 65,99%	3446	761 (15,060)	3471	1065 (23,070)	0,668 [0,609; 0,733]	
Studienzentren mit TTR ≥Median (65,99%) - <3. Quartil (76,50%)	3346	1050 (22,268)	3395	1280 (29,019)	0,780 [0,719; 0,846]	
Studienzentren mit TTR ≥3. Quartil (75,60%)	1060	335 (22,803)	1007	415 (31,637)	0,732 [0,634; 0,845]	
Alter						0,9149
<65 Jahre	2723	570 (13,568)	2732	746 (19,070)	0,729 [0,654; 0,813]	
65-<75 Jahre	3529	926 (17,940)	3501	1196 (25,916)	0,704 [0,646; 0,767]	
≥75 Jahre	2836	860 (23,448)	2819	1118 (33,651)	0,714 [0,653; 0,781]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Alle Blutungen²						
Geschlecht						
Männer	5868	1526 (17,927)	5879	1914 (24,159)	0,755 [0,706; 0,808]	0,0060
Frauen	3220	830 (18,370)	3173	1146 (29,186)	0,647 [0,591; 0,707]	
Gewicht						
≤60 kg	1013	244 (18,681)	965	344 (30,865)	0,621 [0,527; 0,732]	0,0697
>60 kg	8043	2106 (18,041)	8059	2704 (25,276)	0,728 [0,688; 0,771]	
Body Mass Index						
≤28 kg/m ²	4139	1060 (18,617)	4182	1481 (28,123)	0,675 [0,624; 0,731]	0,0663
>28-33 kg/m ²	2852	742 (17,483)	2744	852 (22,690)	0,783 [0,710; 0,864]	
>33 kg/m ²	2050	542 (17,928)	2082	707 (25,472)	0,723 [0,646; 0,808]	
CHADS₂-Score						
≤1	3093	748 (15,816)	3076	959 (22,162)	0,726 [0,660; 0,799]	0,6810
2	3246	859 (18,614)	3246	1111 (26,083)	0,725 [0,663; 0,792]	
≥3	2749	749 (20,320)	2730	990 (30,346)	0,692 [0,629; 0,761]	
Clopidogrel bei Randomisierung						
Ja	169	46 (19,976)	168	80 (43,939)	0,486 [0,337; 0,701]	0,0235
Nein	8919	2310 (18,047)	8884	2980 (25,542)	0,721 [0,683; 0,761]	
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-78.						
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist; vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „Alle Blutungen“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Gewicht“, „Body Mass Index“, „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median“, „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile“, „Geschlecht“ und „Clopidogrel bei Randomisierung“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $<0,2$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.23 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE)Tabelle 4-137: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse (UE)**– Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median	0,0051
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile	0,0152
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,1854
Apixaban-Dosis	0,6860
Geographische Region	0,0569
Alter	0,6491
Geschlecht	0,4378
Weibliche Altersgruppe	0,9349
Ethnie	0,1348
Volkszugehörigkeit	0,2079
Gewicht	0,6290
Body Mass Index	0,9774
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,2995
Anzahl Risikofaktoren	0,8848
CHADS ₂ -Score	0,2744
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,2783
Alter ≥75 Jahre	0,9398
Diabetes mellitus	0,9145
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,6027
Herzinsuffizienz	0,4482
Acetylsalicylsäure bei Randomisierung	0,3905
Clopidogrel bei Randomisierung	0,4432
Art des Vorhofflimmerns	0,5710
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,3441
Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,9918
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist.	

Tabelle 4-138: Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse (UE)** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Unerwünschte Ereignisse (UE)²						
Alle Patienten	9088	7406 (135,679)	9052	7521 (150,384)	0,931 [0,902; 0,962] <0,0001	
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median						0,0051
Studienzentren mit TTR <Median (65,99%)	4633	3496 (104,078)	4645	3638 (121,482)	0,889 [0,849; 0,931]	
Studienzentren mit TTR >Median (65,99%)	4406	3871 (186,175)	4402	3880 (193,407)	0,976 [0,933; 1,020]	
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile						0,0152
Studienzentren mit TTR <1. Quartil (52,35%)	1187	853 (97,950)	1174	861 (108,887)	0,922 [0,838; 1,013]	
Studienzentren mit TTR ≥1. Quartil (52,35%) - <Median - 65,99%	3446	2643 (106,223)	3471	2777 (126,001)	0,878 [0,833; 0,926]	
Studienzentren mit TTR ≥Median (65,99%) - <3. Quartil (76,50%)	3346	2911 (171,930)	3395	2959 (182,719)	0,959 [0,911; 1,010]	
Studienzentren mit TTR ≥3. Quartil (75,60%)	1060	960 (248,646)	1007	921 (238,166)	1,028 [0,939; 1,125]	
Vorausgegangene VKA-Therapie						0,1854
Ja	5196	4355 (148,226)	5180	4397 (161,397)	0,947 [0,908; 0,988]	
Nein	3892	3051 (121,054)	3872	3124 (137,207)	0,907 [0,863; 0,954]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Unerwünschte Ereignisse (UE)²						
Geographische Region						0,0569
Nordamerika	2244	2001 (206,419)	2219	1960 (210,028)	0,996 [0,936; 1,060]	
Lateinamerika	1739	1384 (128,701)	1721	1448 (156,063)	0,869 [0,808; 0,936]	
Europa	3657	2830 (108,839)	3656	2891 (120,838)	0,925 [0,878; 0,974]	
Asien/Pazifischer Raum	1448	1191 (146,398)	1456	1222 (163,432)	0,920 [0,849; 0,996]	
Alter						0,6491
<65 Jahre	2723	2114 (111,279)	2732	2146 (120,909)	0,953 [0,897; 1,012]	
65-<75 Jahre	3529	2884 (134,309)	3501	2925 (150,696)	0,915 [0,869; 0,963]	
≥75 Jahre	2836	2408 (170,607)	2819	2450 (190,614)	0,929 [0,879; 0,983]	
Geschlecht						0,4378
Männer	5868	4762 (131,276)	5879	4883 (143,979)	0,937 [0,901; 0,975]	
Frauen	3220	2644 (144,403)	3173	2638 (163,878)	0,915 [0,867; 0,966]	
Ethnie						0,1348
Weiß	7512	6129 (135,017)	7469	6213 (149,249)	0,933 [0,901; 0,967]	
Schwarz oder Afroamerikaner	125	109 (195,388)	102	85 (164,362)	1,226 [0,921; 1,632]	
Asiatisch	1302	1049 (133,822)	1328	1092 (149,753)	0,919 [0,845; 1,001]	
Andere	149	119 (149,951)	153	131 (228,096)	0,730 [0,568; 0,937]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Unerwünschte Ereignisse (UE)²						
CHADS₂-Score						0,2744
≤1	3093	2489 (123,910)	3076	2491 (132,755)	0,948 [0,896; 1,002]	
2	3246	2661 (139,518)	3246	2702 (152,130)	0,945 [0,895; 0,997]	
≥3	2749	2256 (146,260)	2730	2328 (172,612)	0,896 [0,845; 0,949]	
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-81.						
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist; vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Vorausgegangene VKA-Therapie“, „Geographische Region“, „Ethnie“, „Ausmaß der Patientenzzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median“, „Ausmaß der Patientenzzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von <0,2 ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“, „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.24 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Tabelle 4-139: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median	0,1095
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile	0,3101
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,7441
Apixaban-Dosis	0,8751
Geographische Region	0,6900
Alter	0,3858
Geschlecht	0,7022
Weibliche Altersgruppe	0,2470
Ethnie	0,3266
Volkszugehörigkeit	0,3430
Gewicht	0,7015
Body Mass Index	0,2755
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,8933
Anzahl Risikofaktoren	0,6370
CHADS ₂ -Score	0,7441
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,6504
Alter ≥75 Jahre	0,2834
Diabetes mellitus	0,5738
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,7987
Herzinsuffizienz	0,7196
Acetylsalicylsäure bei Randomisierung	0,7682
Clopidogrel bei Randomisierung	0,7339
Art des Vorhofflimmerns	0,6855
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,5032
Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,4697
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist.	

Tabelle 4-140: Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)²						
Alle Patienten	9088	3182 (24,621)	9052	3302 (26,336)	0,938 [0,893; 0,985] 0,0101	
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median						0,1095
Studienzentren mit TTR <Median (65,99%)	4633	1534 (23,394)	4645	1639 (26,044)	0,903 [0,842; 0,968]	
Studienzentren mit TTR >Median (65,99%)	4406	1637 (25,970)	4402	1661 (26,600)	0,977 [0,913; 1,046]	
Alter						0,3858
<65 Jahre	2723	805 (19,587)	2732	812 (19,895)	0,990 [0,898; 1,091]	
65-<75 Jahre	3529	1216 (23,953)	3501	1265 (25,723)	0,932 [0,861; 1,008]	
≥75 Jahre	2836	1161 (31,064)	2819	1225 (34,616)	0,902 [0,832; 0,977]	
Geschlecht						0,7022
Männer	5868	2054 (24,314)	5879	2167 (26,196)	0,930 [0,876; 0,988]	
Frauen	3220	1128 (25,201)	3173	1135 (26,606)	0,950 [0,875; 1,031]	
CHADS₂-Score						0,7441
≤1	3093	888 (18,590)	3076	935 (20,011)	0,929 [0,847; 1,018]	
2	3246	1144 (25,013)	3246	1180 (26,166)	0,957 [0,882; 1,038]	
≥3	2749	1150 (32,181)	2730	1187 (35,371)	0,917 [0,845; 0,994]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)²						
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-84.						
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist; vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von <0,2 ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“, „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.25 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Tabelle 4-141: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median	0,2619
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile	0,1969
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,6456
Apixaban-Dosis	0,3405
Geographische Region	0,1130
Alter	0,3693
Geschlecht	0,9767
Weibliche Altersgruppe	0,9528
Ethnie	0,9861
Volkszugehörigkeit	0,5252
Gewicht	0,5082
Body Mass Index	0,4878
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,3659
Anzahl Risikofaktoren	0,6407
CHADS ₂ -Score	0,0346
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,3180
Alter ≥75 Jahre	0,3237
Diabetes mellitus	0,1993
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,6972
Herzinsuffizienz	0,0068
Acetylsalicylsäure bei Randomisierung	0,9956
Clopidogrel bei Randomisierung	0,0504
Art des Vorhofflimmerns	0,4969
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,9767
Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,6935
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist.	

Tabelle 4-142: Endpunkt **Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)²						
Alle Patienten	9088	688 (4,423)	9052	758 (4,983)	0,893 [0,805; 0,990] 0,0314	
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile						0,1969
Studienzentren mit TTR <1. Quartil (52,35%)	1187	82 (4,223)	1174	104 (5,730)	0,746 [0,558; 0,996]	
Studienzentren mit TTR ≥1. Quartil (52,35%) - <Median - 65,99%	3446	270 (4,635)	3471	305 (5,312)	0,876 [0,743; 1,031]	
Studienzentren mit TTR ≥Median (65,99%) - <3. Quartil (76,50%)	3346	240 (4,096)	3395	272 (4,649)	0,884 [0,743; 1,051]	
Studienzentren mit TTR ≥3. Quartil (75,60%)	1060	91 (4,900)	1007	75 (4,157)	1,174 [0,864; 1,593]	
Geographische Region						0,1130
Nordamerika	2244	197 (5,073)	2219	179 (4,597)	1,106 [0,903; 1,354]	
Lateinamerika	1739	102 (3,537)	1721	122 (4,451)	0,799 [0,615; 1,040]	
Europa	3657	266 (4,169)	3656	315 (5,093)	0,824 [0,700; 0,970]	
Asien/Pazifischer Raum	1448	123 (5,111)	1456	142 (5,936)	0,862 [0,677; 1,098]	
Alter						0,3693
<65 Jahre	2723	136 (2,815)	2732	161 (3,342)	0,838 [0,667; 1,054]	
65-<75 Jahre	3529	269 (4,410)	3501	270 (4,523)	0,975 [0,824; 1,155]	
≥75 Jahre	2836	283 (6,119)	2819	327 (7,391)	0,836 [0,713; 0,980]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)²						
Geschlecht						0,9767
Männer	5868	433 (4,271)	5879	482 (4,810)	0,890 [0,781; 1,013]	
Frauen	3220	255 (4,709)	3173	276 (5,317)	0,885 [0,746; 1,049]	
CHADS₂-Score						0,0346
≤1	3093	200 (3,598)	3076	206 (3,760)	0,958 [0,789; 1,164]	
2	3246	245 (4,424)	3246	239 (4,369)	1,014 [0,848; 1,211]	
≥3	2749	243 (5,450)	2730	313 (7,343)	0,749 [0,634; 0,886]	
Diabetes mellitus						0,1993
Ja	2276	200 (5,245)	2250	196 (5,287)	0,994 [0,816; 1,210]	
Nein	6812	488 (4,156)	6802	562 (4,885)	0,855 [0,757; 0,965]	
Herzinsuffizienz						0,0068
Ja	2777	204 (4,429)	2750	272 (6,136)	0,727 [0,606; 0,871]	
Nein	6311	484 (4,421)	6302	486 (4,509)	0,984 [0,868; 1,116]	
Clopidogrel bei Randomisierung						0,0504
Ja	169	13 (4,739)	168	27 (10,239)	0,462 [0,238; 0,898]	
Nein	8919	675 (4,418)	8884	731 (4,890)	0,906 [0,816; 1,006]	
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-87.						
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist; vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile“, „Geographische Region“, „Diabetes mellitus“, „CHADS₂-Score“, „Herzinsuffizienz“ und „Clopidogrel bei Randomisierung“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von <0,2 ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Alter“ und „Geschlecht“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.26 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität

Tabelle 4-143: Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt **Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität** – Interaktions-p-Werte

Subgruppe	Interaktions-p-Wert
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median	0,0799
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile	0,1235
Vorausgegangene VKA-Therapie	0,5582
Apixaban-Dosis	0,6999
Geographische Region	0,3624
Alter	0,0420
Geschlecht	0,4772
Weibliche Altersgruppe	0,7711
Ethnie	0,4153
Volkszugehörigkeit	0,3246
Gewicht	0,3169
Body Mass Index	0,3880
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance)	0,8345
Anzahl Risikofaktoren	0,3696
CHADS ₂ -Score	0,7443
Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA	0,9857
Alter ≥75 Jahre	0,4322
Diabetes mellitus	0,6011
Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck	0,5450
Herzinsuffizienz	0,8884
Acetylsalicylsäure bei Randomisierung	0,5750
Clopidogrel bei Randomisierung	0,5753
Art des Vorhofflimmerns	0,6203
Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,7342
Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) als Begleitmedikation während der Behandlungszeit	0,5429
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist.	

Tabelle 4-144: Endpunkt **Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität** in prädefinierten Subgruppen der Patienten der ARISTOTLE Studie

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität²						
Alle Patienten	9120	1009 (6,131)	9081	1168 (7,199)	0,850 [0,781; 0,925] 0,0002	
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median						0,0799
Studienzentren mit TTR <Median (65,99%)	4651	497 (6,000)	4655	618 (7,581)	0,791 [0,703; 0,890]	
Studienzentren mit TTR >Median (65,99%)	4419	508 (6,272)	4419	550 (6,820)	0,920 [0,815; 1,038]	
Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile						0,1235
Studienzentren mit TTR <1. Quartil (52,35%)	1192	116 (5,556)	1177	166 (8,324)	0,665 [0,525; 0,844]	
Studienzentren mit TTR ≥1. Quartil (52,35%) - <Median - 65,99%	3459	381 (6,150)	3478	452 (7,340)	0,838 [0,731; 0,961]	
Studienzentren mit TTR ≥Median (65,99%) - <3. Quartil (76,50%)	3359	394 (6,387)	3410	433 (6,998)	0,913 [0,797; 1,047]	
Studienzentren mit TTR ≥3. Quartil (75,60%)	1060	114 (5,908)	1009	117 (6,233)	0,945 [0,730; 1,224]	
Alter						0,0420
<65 Jahre	2731	228 (4,506)	2740	218 (4,295)	1,047 [0,869; 1,260]	
65-<75 Jahre	3539	340 (5,271)	3513	426 (6,713)	0,787 [0,682; 0,907]	
≥75 Jahre	2850	441 (8,913)	2828	524 (10,912)	0,818	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktionstest (p-Wert)
Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität²						
					[0,721; 0,928]	
Geschlecht						0,4772
Männer	5886	685 (6,458)	5899	782 (7,416)	0,870 [0,786; 0,964]	
Frauen	3234	324 (5,537)	3182	386 (6,797)	0,817 [0,705; 0,947]	
CHADS₂-Score						0,7443
≤1	3100	227 (3,863)	3083	270 (4,673)	0,826 [0,693; 0,986]	
2	3262	369 (6,283)	3254	414 (7,068)	0,889 [0,773; 1,023]	
≥3	2758	413 (8,771)	2744	484 (10,550)	0,833 [0,730; 0,949]	
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).						
2: Operationalisierung des Endpunkts siehe Tabelle 4-90.						
CHADS ₂ -Score = Score zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos (congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus je 1 Punkt; prior stroke/TIA 2 Punkte); INR = International Normalized Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA = transitorische ischämische Attacke; TTR = time in therapeutic range; VKA = Vitamin-K-Antagonist; vs. = versus.						

Fazit Endpunkt „Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität“:

Für die Subgruppenanalysen nach „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Median“, „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0-3,0 (TTR) ohne erste Woche und ohne Unterbrechung der Warfarin-Therapie: Trennpunkt Quartile“ und „Alter“ ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von <0,2 ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalysen nach „Geschlecht“ und „CHADS₂-Score“ sowie die übrigen Analysen auf Interaktion fanden sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Der medizinische Zusatznutzen von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Warfarin wurde bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor für das Auftreten eines Schlaganfalls in einer Studie mit hoher Fallzahl und konsistenten Ergebnissen für die primären und sekundären Endpunkte der Studie sowie zusätzliche patientenrelevante Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte geprüft. Die Kriterien des CHMP für einen ausreichenden Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit durch eine einzelne pivotale Studie sind erfüllt (9).

Die Ergebnisse der Studie zur Wirksamkeit von Apixaban werden als Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich des primären Kombinationsendpunktes, des weiteren Kombinationsendpunktes, der größere Blutungen und die Gesamtmortalität einbezieht und für mehrere Komponenten dieser Kombinationsendpunkte angesehen.

Für die auf Blutungsereignisse bezogenen Endpunkte zeigten sich konsistent signifikant niedrigere Ereignisraten unter Apixaban (bis auf „ISTH größere gastrointestinale Blutung“ und „Tödliche Blutung“ (geringe Ereignisraten)) im Vergleich zur Warfarin-Gruppe, womit ein erheblicher Zusatznutzen hinsichtlich dieser patientenrelevanten Sicherheitsendpunkte belegt wird.

Für „Unerwünschte Ereignisse“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede der Ereignisraten zugunsten von Apixaban, sodass bei diesen Endpunkten jeweils ein geringer bis beträchtlicher Zusatznutzen belegt ist.

Die Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 4-A: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der ARISTOTLE Studie

Kategorie Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Mortalität						
Gesamtmortalität	9120	603 (3,523)	9081	669 (3,937)	0,894	0,0465

Kategorie Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
					[0,801; 0,998]	
Kardiovaskuläre Mortalität	9120	308 (1,799)	9081	344 (2,024)	0,890 [0,763; 1,038]	0,1384
Tödlicher Schlaganfall	9120	32 (0,189)	9081	54 (0,322)	0,588 [0,379; 0,910]	0,0172
Morbidität						
Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie	9120	212 (1,266)	9081	265 (1,599)	0,792 [0,661; 0,949]	0,0114
Schlaganfall	9120	199 (1,188)	9081	250 (1,507)	0,788 [0,654; 0,949]	0,0122
Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache	9120	162 (0,966)	9081	175 (1,053)	0,916 [0,740; 1,134]	0,4220
Ischämischer Schlaganfall	9120	140 (0,835)	9081	136 (0,818)	1,020 [0,805; 1,291]	0,8713
Schlaganfall unbekannter Ursache	9120	14 (0,084)	9081	21 (0,126)	0,650 [0,331; 1,278]	0,2119
Hämorrhagischer Schlaganfall	9120	40 (0,237)	9081	78 (0,466)	0,512 [0,350; 0,749]	0,0006
Zur Behinderung führender Schlaganfall	9120	54 (0,320)	9081	64 (0,383)	0,838 [0,583; 1,203]	0,3375
Systemische Embolie	9120	15 (0,089)	9081	17 (0,101)	0,873 [0,436; 1,749]	0,7020
Myokardinfarkt	9120	90 (0,535)	9081	102 (0,611)	0,879 [0,662; 1,167]	0,3720
Nebenwirkungen						
ISTH größere Blutung	9088	327 (2,134)	9052	462 (3,089)	0,694 [0,602; 0,799]	<0,0001
ISTH intrakranielle größere Blutung	9088	52 (0,335)	9052	122 (0,804)	0,420 [0,303; 0,581]	<0,0001
ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)	9088	275 (1,794)	9052	340 (2,274)	0,792 [0,676; 0,929]	0,0041

Kategorie Endpunkt	Apixaban		Warfarin		Apixaban vs. Warfarin	
	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	N	Ereignisse n (%/Jahr) ¹	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
ISTH größere gastrointestinale Blutung	9088	118 (0,763)	9052	130 (0,860)	0,893 [0,696; 1,146]	0,3739
Tödliche Blutung	9088	8 (0,051)	9052	11 (0,072)	0,722 [0,290; 1,795]	0,4827
ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung	9088	613 (4,069)	9052	877 (6,010)	0,679 [0,613; 0,753]	<0,0001
ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung	9088	318 (2,084)	9052	444 (2,997)	0,697 [0,603; 0,804]	<0,0001
ISTH kleinere Blutung	9088	701 (4,718)	9052	989 (6,983)	0,679 [0,616; 0,748]	<0,0001
Alle Blutungen	9088	2356 (18,081)	9052	3060 (25,825)	0,714 [0,677; 0,754]	<0,0001
Unerwünschte Ereignisse (UE)	9088	7406 (135,679)	9052	7521 (150,384)	0,931 [0,902; 0,962]	<0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	9088	3182 (24,621)	9052	3302 (26,336)	0,938 [0,893; 0,985]	0,0101
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)	9088	688 (4,423)	9052	758 (4,983)	0,893 [0,805; 0,990]	0,0314
Mortalität und Morbidität						
Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall	9120	85 (0,504)	9081	118 (0,706)	0,714 [0,540; 0,943]	0,0178
Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen						
Kombinationsend punkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität	9120	1009 (6,131)	9081	1168 (7,199)	0,850 [0,781; 0,925]	0,0002
1: Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr). ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis (11); KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; vs. = versus.						

Mortalität:

Für die patientenrelevanten Endpunkte hinsichtlich Mortalität ergaben sich folgende Ergebnisse:

Gesamtmortalität

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen erheblichen Zusatznutzen für den patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtmortalität“. Es konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 10,6% (HR 0,894; 95%-KI: 0,801-0,998) nachgewiesen werden.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: erheblich.

Kardiovaskuläre Mortalität

Für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ ist kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden für Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Es konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 11,0% (HR 0,890; 95%-KI: 0,763-1,038) gezeigt werden. Diese Reduktion war allerdings statistisch nicht signifikant.

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen.

Tödlicher Schlaganfall

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen erheblichen Zusatznutzen für den patientenrelevanten Endpunkt „Tödlicher Schlaganfall“. Es konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 41,2% (HR 0,588; 95%-KI: 0,379-0,910) nachgewiesen werden.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: erheblich.

Morbidität:

Für die patientenrelevanten Endpunkte hinsichtlich Morbidität ergaben sich die folgenden Ergebnisse:

Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen erheblichen Zusatznutzen für den patientenrelevanten Endpunkt „Kombinationsendpunkt Schlaganfall oder systemische Embolie“. Es konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 20,8% (HR 0,792; 95%-KI: 0,661-0,949) nachgewiesen werden.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: erheblich.

Schlaganfall

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen erheblichen Zusatznutzen für den patientenrelevanten Endpunkt „Schlaganfall“. Es konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 21,2% (HR 0,788; 95%-KI: 0,654-0,949) nachgewiesen werden.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: erheblich.

Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache

Für Apixaban ergibt sich im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache“ kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 8,4% (HR 0,916; 95%-KI: 0,740-1,134) gezeigt werden. Diese Reduktion war allerdings statistisch nicht signifikant.

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen.

Ischämischer Schlaganfall

Für Apixaban ergibt sich im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Ischämischer Schlaganfall“ kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine Erhöhung des Risikos für ein Ereignis um 2,0% (HR 1,020; 95%-KI: 0,805-1,291) beobachtet werden. Diese Erhöhung war allerdings statistisch nicht signifikant.

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen.

Schlaganfall unbekannter Ursache

Für Apixaban ergibt sich im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Schlaganfall unbekannter Ursache“ kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 35,0% (HR 0,650; 95%-KI: 0,331-1,278) gezeigt werden. Diese Reduktion war allerdings statistisch nicht signifikant.

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen.

Hämorrhagischer Schlaganfall

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen erheblichen Zusatznutzen für den patientenrelevanten Endpunkt „Hämorrhagischer Schlaganfall“. Es konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 48,8% (HR 0,512; 95%-KI: 0,350-0,749) nachgewiesen werden.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: erheblich.

Zur Behinderung führender Schlaganfall

Für Apixaban ergibt sich im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Zur Behinderung führender Schlaganfall“ kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 16,2% (HR 0,838; 95%-KI: 0,583-1,203) gezeigt werden. Diese Reduktion war allerdings statistisch nicht signifikant.

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen.

Systemische Embolie

Für Apixaban ergibt sich im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Systemische Embolie“ kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 12,7% (HR 0,873; 95%-KI: 0,436-1,749) gezeigt werden. Diese Reduktion war allerdings statistisch nicht signifikant.

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen.

Myokardinfarkt

Für Apixaban ergibt sich im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Myokardinfarkt“ kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 12,1% (HR 0,879; 95%-KI: 0,662-1,167) gezeigt werden. Diese Reduktion war allerdings statistisch nicht signifikant.

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen.

Nebenwirkungen:

ISTH größere Blutung

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen erheblichen Zusatznutzen für den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH größere Blutung“. Es konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 30,6% (HR 0,694; 95%-KI: 0,602-0,799) nachgewiesen werden.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: erheblich.

ISTH intrakranielle größere Blutung

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen erheblichen Zusatznutzen für den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH intrakranielle größere Blutung“. Es konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 58,0% (HR 0,420; 95%-KI: 0,303-0,581) nachgewiesen werden.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: erheblich.

ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen für den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)“. Es konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 20,8% (HR 0,792; 95%-KI: 0,676-0,929) nachgewiesen werden.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: beträchtlich.

ISTH größere gastrointestinale Blutung

Für Apixaban ergibt sich im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH größere gastrointestinale Blutung“ kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 10,7% (HR 0,893; 95%-KI: 0,696-1,146) gezeigt werden. Diese Reduktion war allerdings statistisch nicht signifikant.

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen.

Tödliche Blutung

Für Apixaban ergibt sich im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Tödliche Blutung“ kein Zusatznutzen und kein größerer Schaden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 27,8% (HR 0,722; 95%-KI: 0,290-1,795) gezeigt werden. Diese Reduktion war allerdings statistisch nicht signifikant.

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen.

ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen erheblichen Zusatznutzen für den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung“. Es konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 32,1% (HR 0,679; 95%-KI: 0,613-0,753) nachgewiesen werden.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: erheblich.

ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen erheblichen Zusatznutzen für den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung“. Es konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 30,3% (HR 0,697; 95%-KI: 0,603-0,804) nachgewiesen werden.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: erheblich.

ISTH kleinere Blutung

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen erheblichen Zusatznutzen für den patientenrelevanten Endpunkt „ISTH kleinere Blutung“. Es konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 32,1% (HR 0,679; 95%-KI: 0,616-0,748) nachgewiesen werden.

➔ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: erheblich.

Alle Blutungen

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen für den patientenrelevanten Endpunkt „Alle Blutungen“. Es konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 28,6% (HR 0,714; 95%-KI: 0,677-0,754) nachgewiesen werden.

➔ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: beträchtlich.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Es ergibt sich ein geringer Zusatznutzen für Apixaban für den patientenrelevanten Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 6,9% (HR 0,931; 95%-KI: 0,902-0,962) nachgewiesen werden.

➔ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: gering.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Es ergibt sich ein geringer Zusatznutzen für Apixaban für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 6,2% (HR 0,938; 95%-KI: 0,893-0,985) nachgewiesen werden.

➔ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: gering.

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Für Apixaban ist ein beträchtliche Zusatznutzen für den Endpunkt „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Es konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 10,7% (HR 0,893; 95%-KI: 0,805-0,990) nachgewiesen werden.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: beträchtlich.

Mortalität und Morbidität:

Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall

Apixaban zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen für den patientenrelevanten Endpunkt „Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall“. Es konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 28,6% (HR 0,714; 95%-KI: 0,540-0,943) nachgewiesen werden.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: beträchtlich.

Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen:

Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität

Für Apixaban kann ein erheblicher Zusatznutzen für den Endpunkt „Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden. Es konnte unter Apixaban gegenüber Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion im Risiko für ein Ereignis um 15,0% (HR 0,850; 95%-KI: 0,781-0,925) nachgewiesen werden.

→ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: erheblich.

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Bei der Bewertung der Subgruppenanalysen ist zu berücksichtigen, dass die hohe Anzahl von 650 Analysen ohne α -Adjustierung erwartungsgemäß auch zu falsch positiven Ergebnissen bei den Subgruppen führt. Bei einem Testniveau von $\alpha = 5\%$ liegt der Erwartungswert für falsch positive Ergebnisse bei 33 aufgedeckten Interaktionen. Bei einem Testniveau von $\alpha = 20\%$ für die Identifizierung von Interaktionen sind insgesamt 130 falsch positive Ergebnisse zu erwarten, wenn keine α -Korrektur vorgenommen wird (Abschnitt 4.2.5.5). Die

gefundenen Unterschiede zwischen den Subgruppen werden daher ausschließlich als Hinweis interpretiert und nicht als Beleg.

Die durchgeführten Analysen (Abschnitt 4.3.1.3.2) zeigten konsistente Ergebnisse über die Subgruppen hinweg und allenfalls Hinweise auf Effektmodifikation. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation interpretiert.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

Da ein methodisch hochwertiger RCT mit großem Stichprobenumfang (N = 18 201 Patienten insgesamt) von Apixaban (N = 9120) versus zweckmäßige Vergleichstherapie (VKA) (N = 9081) vorliegt, der alle Kriterien der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllt, wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

Tabelle 4-145: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche – entfällt

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx>– indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-146: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – entfällt

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-147: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – entfällt

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-148: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx>in RCT für indirekte Vergleiche – entfällt

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-149: Ergebnisse für <Endpunkt xxx>aus RCT für indirekte Vergleiche – entfällt

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

Da mit einem methodisch hochwertigen RCT mit großem Stichprobenumfang (N = 18 201 Patienten insgesamt) von Apixaban (N = 9120) versus zweckmäßige Vergleichstherapie (VKA) (N = 9081), der alle Kriterien der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllt, Evidenz der Stufe Ib vorliegt, wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

Tabelle 4-150: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien – entfällt

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx>– nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

Tabelle 4-151: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>– entfällt

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-152: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx>– nicht randomisierte vergleichende Studien – entfällt

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

Da mit einem methodisch hochwertigen RCT mit großem Stichprobenumfang (n = 18 201 Patienten insgesamt) von Apixaban (N = 9120) versus zweckmäßige Vergleichstherapie (VKA) (N = 9081), der alle Kriterien der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllt, Evidenz der Stufe Ib vorliegt, wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx>– weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

Tabelle 4-153: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>– entfällt

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Studiendesign:

Für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt eine randomisierte, aktiv (Warfarin-) kontrollierte Direktvergleichsstudie (RCT) des Evidenzgrades Ib mit einem sehr großen Stichprobenumfang von insgesamt 18.201 Patienten vor (ARISTOTLE). Nach einem einheitlichen Studienprotokoll wurden Patienten in 1053 Studienzentren in 40 Ländern in die Studie aufgenommen, davon 424 Studienzentren in Europa. Die Studie wurde doppelt verblindet und double-dummy durchgeführt, sodass weder die Patienten noch die behandelnden Ärzte Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der jeweiligen Patienten hatten. Ebenso war das INR-Monitoring doppelt verblindet. Die Dosierung von Warfarin bzw. Warfarin-Placebo basierte auf der zentralen Überwachung des INR-Wertes, der mit verschlüsselten Point-of-Care(POC)-Geräten gemessen wurde, und einer Scheintitration bei Patienten, die zu Apixaban + Warfarin-Placebo randomisiert waren. Die Ergebnisse wurden verblindet an eine zentrale Einrichtung übermittelt, die diese als wahren INR-Wert (bei einem zu Warfarin + Apixaban-Placebo randomisierten Patienten) oder als Schein-INR-Wert (bei einem zu Apixaban + Warfarin-Placebo randomisierten Patienten) an den Prüfarzt zurück sendete. Es handelt sich um eine methodisch hochwertige Phase-III-Studie mit sehr niedrigem Verzerrungspotenzial.

Patientenrelevante Endpunkte:

Primärer Wirksamkeitsendpunkt:

- Zeit zwischen Randomisierung und erstem Auftreten eines bestätigten Schlaganfalls (hämorrhagisch, ischämisch oder unspezifiziert) oder einer bestätigten systemischen Embolie während des vorgesehenen Behandlungszeitraums (d. h. bei allen randomisierten Patienten)

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:

Zeit zwischen Randomisierung und erstem Auftreten folgender bestätigter Ereignisse während des vorgesehenen Behandlungszeitraums (d. h. bei allen randomisierten Patienten):

- Kombinationsendpunkt: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert), systemische Embolie oder größere Blutung nach ISTH Klassifikation

- Kombinationsendpunkt: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert), systemische Embolie oder ISTH größere Blutung bei Warfarin-naiven Patienten
- Kombinationsendpunkt: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert), systemische Embolie oder Tod jeglicher Ursache
- Kombinationsendpunkt: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert), systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Tod jeglicher Ursache
- Kombinationsendpunkt: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert), systemische Embolie, ISTH größere Blutung, Myokardinfarkt oder Tod jeglicher Ursache
- Kombinationsendpunkt: Ischämischer Schlaganfall, unspezifizierter Schlaganfall oder Tod jeglicher Ursache
- Kombinationsendpunkt: Hämorrhagischer Schlaganfall oder Tod jeglicher Ursache
- Kombinationsendpunkt: Systemische Embolie oder Tod jeglicher Ursache
- Kombinationsendpunkt: Myokardinfarkt oder Tod jeglicher Ursache
- Tod jeglicher Ursache

Weitere Wirksamkeitsendpunkte:

- Weitere Wirksamkeitsendpunkte waren die Einzelkomponenten der Kombinationsendpunkte sowie kardiovaskuläre Mortalität, zur Behinderung führender Schlaganfall und tödlicher Schlaganfall.

Primärer Sicherheitsendpunkt:

- Zeit zwischen erster Dosis der Studienmedikation und erstem Auftreten von einer bestätigten ISTH größeren Blutung während des Behandlungszeitraums (d. h. bei allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben)

Sekundäre Sicherheitsendpunkte:

- Zeit zwischen erster Dosis der Studienmedikation und erstem Auftreten folgender Ereignisse während des Behandlungszeitraums (d. h. bei allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben):
- Kombinationsendpunkt: Bestätigte ISTH größere Blutung oder bestätigte klinisch relevante nicht größere Blutung
- Alle vom Prüfarzt berichteten Blutungen

Weitere Sicherheitsendpunkte:

- Zeit zwischen erster Dosis der Studienmedikation und erstem Auftreten folgender Ereignisse während des Behandlungszeitraums (d. h. bei allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben):
- Alle unerwünschten Ereignisse (UE)
- Abbruch der Studienmedikation wegen UE
- Alle schwerwiegenden UE (SUE)

Darüber hinaus umfassten die weiteren Sicherheitsendpunkte bestätigte Blutungen gemäß Kriterien der GUSTO Studiengruppe (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries) sowie der TIMI Studiengruppe (Thrombolysis in Myocardial Infarction) Brüche, Laborwerte außerhalb der Referenzbereiche, Vitalparameter und EKGs.

Bei den im Dossier dargestellten Endpunkten handelt es sich durchgehend um patientenrelevante Endpunkte, die den Kategorien „Mortalität“, „Morbidität“ oder „unerwünschte Ereignisse“ zuzuordnen sind. Surrogatendpunkte wie z. B. Laborparameter wurden nicht verwendet. Sämtliche Endpunkte wurden mit objektiven Methoden diagnostiziert, die im Studienprotokoll definiert waren, und im Anschluss vom unabhängigen zentralen Adjudication Committee (Clinical Event Committee) auf der Basis von verblindeten klinischen Daten abschließend beurteilt.

Die dargestellten patientenrelevanten Blutungsendpunkte basieren auf der Definition gemäß International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) bei nicht-chirurgischen Patienten mit Akutbehandlung von Thromboembolien oder mit Langzeitprophylaxe von Thromboembolien wie z. B. im vorliegenden Fall von Vorhofflimmern. Der Endpunkt „ISTH größere Blutung“ war der vorab definierte primäre Sicherheitsendpunkt.

Der patientenrelevante Endpunkt „Zur Behinderung führender Schlaganfall“ basiert auf der Definition der Behinderung nach Schlaganfall anhand der validierten modifizierten Rankin-Skala.

Die Kombinationsendpunkte dienen der integrativen Betrachtung zusammengehöriger Aspekte, sind jeweils aber auch in ihren Einzelkomponenten dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial ist für alle untersuchten Endpunkte insgesamt als sehr niedrig einzustufen. Die Validität der berücksichtigten Endpunkte ist insgesamt als sehr hoch einzuschätzen. Die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen ist unter Berücksichtigung der Studienqualität und Validität der herangezogenen Endpunkte insgesamt als sehr hoch einzuschätzen.

Statistische Analyse:

Die Fallzahl der ARISTOTLE-Studie (randomisiert: 18 201: 9120 zu Apixaban und 9081 zu Warfarin) war für den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie VKA (hier: Warfarin) in Bezug auf den primären Wirksamkeitsendpunkt (Schlaganfall oder systemische Embolie) berechnet. Bei nachgewiesener Nicht-Unterlegenheit wurde für die folgenden patientenrelevanten Endpunkte

- Schlaganfall oder systemische Embolie
- ISTH größere Blutung
- Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität)

auf Überlegenheit nach dem im Studienprotokoll festgelegten statistischen Verfahren hierarchisch getestet. Somit sind die Ergebnisse der statistischen Tests zum Vergleich der beiden Therapiegruppen als confirmatorisch anzusehen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ziel der Antikoagulation bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren ist die Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien. Zugleich ist es therapeutisches Ziel, das mit der Antikoagulation verbundene Risiko von Blutungskomplikationen so gering wie möglich zu halten.

Die Messung der Erreichung dieser therapeutischen Ziele erfolgte in ARISTOTLE durch den primären Wirksamkeitsendpunkt „Schlaganfall oder systemische Embolie“ sowie den primären Sicherheitsendpunkt „ISTH größere Blutung“.

Für beide therapeutischen Ziele konnte Apixaban mit der methodisch hochwertigen ARISTOTLE-Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie VKA im direkten Vergleich beeindruckende statistisch signifikante und klinisch relevante Effekte nachweisen.

Unter Apixaban konnte für die betroffenen Patienten eine signifikante relative Risikoreduktion für den patientenrelevanten Kombinationsendpunkt „Schlaganfall oder systemische Embolie“ um 20,8% gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erzielt werden.

Dieser bedeutsame Effekt von Apixaban beruht vor allem auf der relativen Risikoreduktion für den Schlaganfall gegenüber VKA um 21,2%, während die numerische relative Risikoreduktion systemischer Embolien gegenüber VKA um 12,7% statistisch nicht signifikant war.

Die deutliche relative Risikoreduktion des Schlaganfallrisikos durch Apixaban beruht insbesondere auf der signifikanten relativen Risikoreduktion des hämorrhagischen Schlaganfalls um 48,8%, während keine signifikante relative Risikoreduktion für Schlaganfällen anderer Genese erzielt werden konnte. Die signifikante relative Risikoreduktion für Schlaganfälle mit tödlichem Ausgang konnte in Höhe von 41,2% gegenüber VKA erzielt werden.

Durch die Senkung dieser schwerwiegenden krankheitsbezogenen Ereignisse konnte eine signifikante relative Risikoreduktion der Gesamtmortalität gegenüber VKA um 10,6% erzielt werden.

Neben diesen eindeutigen Ergebnissen bezüglich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte konnte Apixaban auch eine deutliche relative Risikoreduktion für Blutungskomplikationen gegenüber VKA erzielen.

Für den primären Sicherheitsendpunkt „ISTH größere Blutung“ wurde gegenüber VKA eine signifikante Reduktion des relativen Risikos größerer Blutungen um 30,6% nachgewiesen.

Aber auch für weitere Sicherheitsendpunkte konnte die Überlegenheit von Apixaban aufgezeigt werden: Für die therapeutisch nur schwer beherrschbaren intrakraniellen größeren Blutungen konnte unter Apixaban eine relative Risikoreduktion um 58,0% gegenüber VKA erzielt werden. Für größere gastrointestinale Blutungen konnte unter Apixaban eine relative Risikoreduktion um 10,7% gegenüber der Vergleichstherapie erzielt werden, Signifikanz

wurde für dieses Ergebnis jedoch nicht erreicht. Unter Apixaban konnte eine signifikante relative Risikoreduktion für klinisch relevante nicht größere Blutungen um 30,3% erzielt werden und in der Gesamtbetrachtung aller Blutungen zeigt Apixaban einen signifikanten Rückgang um 28,6% gegenüber VKA.

Eine signifikante relative Risikoreduktion für UE konnte unter Apixaban um 6,9% erzielt werden; SUE kommen – ebenfalls signifikant – unter Apixaban 6,2% seltener als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Auch gemessen an Therapieabbrüchen aufgrund UE konnte Apixaban mit einer relativen Risikoreduktion um 10,7% seine Überlegenheit gegenüber VKA nachweisen.

Die integrative Betrachtung der wesentlichen patientenrelevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte erfolgte durch einen Kombinationsendpunkt, der die Endpunkte Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität umfasst. In dieser Gesamtbetrachtung der für den klinischen Nutzen relevanten Endpunkte zeigt Apixaban eine signifikante relative Risikoreduktion um 15,0% gegenüber VKA.

Der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen besteht für alle Patienten, die aufgrund der Indikationsstellung einer Schlaganfall-Prophylaxe bedürfen, wegen der Konsistenz der Ergebnisse über alle Subgruppen hinweg. Auch wenn Unterschiede bei einzelnen Subgruppen zu verzeichnen waren, so bleibt aufgrund der hohen Anzahl von 650 Interaktionstests (26 Endpunkte und je 25 Subgruppen) eine hohe Wahrscheinlichkeit für falsch positive Ergebnisse. Bereits bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p = 0,05$) ist bei 650 Interaktionstest mit 33 falsch positiven Ergebnissen zu rechnen; bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 20% ($p = 0,2$) ist bei 650 Interaktionstest sogar mit 130 falsch positiven Ergebnissen zu rechnen. Aus den Subgruppenanalysen lässt sich daher kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Apixaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie profitieren.

Die folgende Tabelle 4-154 fasst die Ergebnisse zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Apixaban zusammen.

Tabelle 4-154: Zusatznutzen von Apixaban nach Wahrscheinlichkeit und Ausmaß hinsichtlich aller patientenrelevanten Endpunkte

Patientenrelevanter Endpunkt	Endpunktkategorie	Ergebnissicherheit	Ausmaß
Gesamtmortalität	Mortalität	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
Kardiovaskuläre Mortalität	Mortalität	entfällt	kein Zusatznutzen
Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie	Morbidität	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
Schlaganfall	Morbidität	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache	Morbidität	entfällt	kein Zusatznutzen
Ischämischer Schlaganfall	Morbidität	entfällt	kein Zusatznutzen

Patientenrelevanter Endpunkt	Endpunktkategorie	Ergebnissicherheit	Ausmaß
Schlaganfall unbekannter Ursache	Morbidität	entfällt	kein Zusatznutzen
Hämorrhagischer Schlaganfall	Morbidität	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall	Mortalität, Morbidität	Beleg	beträchtlicher Zusatznutzen
Zur Behinderung führender Schlaganfall	Morbidität	entfällt	kein Zusatznutzen
Tödlicher Schlaganfall	Mortalität	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
Systemische Embolie	Morbidität	entfällt	kein Zusatznutzen
Myokardinfarkt	Morbidität	entfällt	kein Zusatznutzen
ISTH größere Blutung	Häufigkeit und Schwere von UE	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
ISTH intrakranielle größere Blutung	Häufigkeit und Schwere von UE	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)	Häufigkeit und Schwere von UE	Beleg	beträchtlich Zusatznutzen
ISTH größere gastrointestinale Blutung	Häufigkeit und Schwere von UE	entfällt	kein Zusatznutzen
Tödliche Blutung	Häufigkeit und Schwere von UE	entfällt	kein Zusatznutzen
ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung	Häufigkeit und Schwere von UE	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung	Häufigkeit und Schwere von UE	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
ISTH kleinere Blutung	Häufigkeit und Schwere von UE	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
Alle Blutungen	Häufigkeit und Schwere von UE	Beleg	beträchtlich Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse (UE)	Häufigkeit und Schwere von UE	Beleg	geringer Zusatznutzen
Schwerwiegende UE (SUE)	Häufigkeit und Schwere von UE	Beleg	geringer Zusatznutzen
Therapieabbruch wegen UE	Häufigkeit und Schwere von UE	Beleg	beträchtlicher Zusatznutzen
Kombinationsendpunkt: Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität	Mortalität, Morbidität, Häufigkeit und Schwere von UE	Beleg	erheblicher Zusatznutzen
ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis (11).			

Eine Abwägungsentscheidung zwischen Nutzen und Schaden muss an keiner Stelle vorgenommen werden, da in beiden Kategorien gleichgerichtete Effekte zu Gunsten von Apixaban nachweisbar sind.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der ARISTOTLE-Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nach den Kriterien der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) als **erheblich** einzustufen, da in der Gesamtschau gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erzielt wird. Dieser erhebliche Zusatznutzen erstreckt sich dabei sowohl auf die Reduktion der Gesamtmortalität als auch auf die Reduktion schwerwiegender Symptome bzw. schwerwiegender Nebenwirkungen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-155: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren. <i>Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet sind</i>	Erheblich*
*) Der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen besteht für alle Patienten, die aufgrund der Indikationsstellung einer Schlaganfall-Prophylaxe bedürfen. Die durchgeführten Subgruppenanalysen beinhalten keinen Nachweis, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Apixaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie profitieren.	

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen

Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Nicht zutreffend, da es sich bei Apixaban nicht um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt.

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-156: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens – entfällt

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Mit dem methodisch hochwertigen RCT mit großem Stichprobenumfang (n = 18 201 Patienten insgesamt) von Apixaban (N = 9120) versus zweckmäßige Vergleichstherapie (VKA) (N = 9081), der alle Kriterien der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen

Vergleichstherapie erfüllt, liegt Evidenz der Stufe Ib vor. Daher wurde auf indirekte Vergleiche verzichtet, da sie mit einer höheren Ergebnisunsicherheit verbunden sind.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Mit dem methodisch hochwertigen RCT mit großem Stichprobenumfang (n = 18 201 Patienten insgesamt) von Apixaban (N = 9120) versus zweckmäßige Vergleichstherapie (VKA) (N = 9081), der alle Kriterien der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllt, liegt Evidenz der Stufe Ib vor. Daher wurde auf nichtrandomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen verzichtet, da sie mit einer höheren Ergebnisunsicherheit verbunden sind.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Mit dem methodisch hochwertiger RCT mit großem Stichprobenumfang (n = 18 201 Patienten insgesamt) von Apixaban (N = 9120) versus zweckmäßige Vergleichstherapie (VKA) (N = 9081) liegen valide Daten zu 26 als patientenrelevant identifizierten Endpunkten vor.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende

¹³ Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend, da keine Surrogatendpunkte verwendet wurden.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.

Finaler Studienbericht

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

ARISTOTLE

Bristol-Myers Squibb Company and Pfizer. Final Clinical Study Report for Study CV185030. A Phase 3, Active (Warfarin) Controlled, Randomized, Double-blind, Parallel Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apixaban in Preventing Stroke and Systemic Embolism in Subjects with Non-valvular Atrial Fibrillation (Apixaban for Reduction In STroke and Other ThromboemboLic Events in Atrial Fibrillation) vom 25.08.2011; Dokument-Kontroll-Nummer: 930050122 (15).

Zusätzliche Analysen für patientenrelevante Endpunkte und Subgruppenanalysen

ARISTOTLE-Zusatzanalysen

Bristol-Myers Squibb Company and Pfizer. Additional Analyses of Endpoints and Subgroups for Study CV185030. A Phase 3, Active (Warfarin) Controlled, Randomized, Double-blind, Parallel Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apixaban in Preventing Stroke and Systemic Embolism in Subjects with Non-valvular Atrial Fibrillation (Apixaban for Reduction In STroke and Other ThromboemboLic Events in Atrial Fibrillation). October/November 2012 (ARISTOTLE-Zusatzanalysen) (19)

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. 5. Kapitel der Verfahrensordnung. Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Fassung vom 20. Januar 2011.
2. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 4.0 vom 23.09.2011. Köln 2011.
3. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) vom 28. Dezember 2010. Bonn 2010.
4. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Fachinformation. ELIQUIS[®] 5 mg Filmtabletten. Middlesex/UK: Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG; November 2012.
5. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Fachinformation. ELIQUIS[®] 2,5 mg Filmtabletten. Middlesex/UK: Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG; November 2012.
6. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation. Coumadin[®] 5 mg. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG; Stand: Aug. 2008.
7. Wörwag Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation. Phenprogamma[®] 3 mg. Böblingen: Wörwag Pharma GmbH & Co. KG; Stand: Sept. 2011.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2012-B-005 (10.05.2012). 2012.
9. European Medicines Agency EMA. Points to consider on Application with 1. Meta-Analyses; 2. One Pivotal Study. London 31 May, 2001.

10. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte - Jahr 2011 Nr. 96 Stand: 29.09.2011.
11. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):692-4.
12. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010 Oct;31(19):2369-429.
13. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, 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 * Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2012 Oct;14(10):1385-413.
14. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V) vom 9. August 2004. Bonn 2004.
15. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. A Phase 3, Active (Warfarin) Controlled, Randomized, Double-blind, Parallel Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apixaban in Preventing Stroke and Systemic Embolism in Subjects with Non-valvular Atrial Fibrillation. Clinical Study Report for Study CV185030. ARISTOTLE. Stand: Sep 2011.
16. European Medicines Agency EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for prevention of stroke and systemic embolic events in patients with non-valvular atrial fibrillation. 09 July 2012.
17. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, van Gijn J. Interobserver Agreement for the Assessment of Handicap in Stroke Patients. *Stroke.* 1988;19 (5):604-7.
18. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54(12):1044-54.
19. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Additional Analyses of Endpoints and Subgroups for Study CV185030. A Phase 3, Active (Warfarin) Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apixaban in Preventing Stroke and Systemic Embolism in Subjects with Non-valvular Atrial Fibrillation (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation. (ARISTOTLE-Zusatznutzen). Stand: Oct/Nov 2012.
20. ClinicalTrials.gov. Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation (ARISTOTLE). NCT00412984 Stand: 21.11.2012.
21. ICTRP. Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation ARISTOTLE. NCT00412984. Stand: 17 October 2012.
22. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.
23. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD, et al. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J.* 2010;159(3):331-9.
24. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or

transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol.* 2012;11(6):503-11.

25. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, Yang H, Ansell J, Bahit MC, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9855):1749-58.

26. ClinicalTrials.gov. A Phase III Study of Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation (AVERROES). NCT00496769 Stand: 23 February 2012.

27. ClinicalTrials.gov. A Phase 2 Study To Evaluate The Safety Of Apixaban In Atrial Fibrillation. NCT00787150 Stand: 3 October 2009.

28. ICTRP. A Phase 2 Study To Evaluate The Safety Of Apixaban In Atrial Fibrillation. NCT00787150 Stand: 17 October 2012.

29. ICTRP. Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation. Patients Who Have Failed or are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment: A Randomized Double Blind Trial + Administrative Letter to Protocol dated 10-Jul-2007. EUCTR2007-001557-26-FR Stand: 19 March 2012.

30. ICTRP. A Phase III Study of Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation AVERROES. NCT00496769 Stand: 17 October 2012.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

Für das zu bewertende Arzneimittel Apixaban war keine bibliografische Literaturrecherche erforderlich, da in der anvisierten Indikation „Prophylaxe von Schlaganfällen und

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren“ keine Zulassungen vorliegen, die mehr als zwölf Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Zudem wurden keine indirekten Vergleiche zur Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

Daher wurde keine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt und Anhang 4-A verbleibt leer.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND („Phase II“ OR „Phase III“ OR „Phase IV“) [PHASE]
Treffer	23

Wie in Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben, wurde die Recherche nach registrierten Studien mit Apixaban in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und clinicalstudyresults.org sowie im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO durchgeführt. Die Suche erfolgte über die „Advanced Search“ Funktion anhand spezifischer Suchbegriffe zur Indikation [condition] und Intervention [intervention]. Generelle Einschränkungen wie z. B. Jahreseinschränkungen oder Einschränkungen zur Studienphase wurden nicht vorgenommen, um möglichst viele Treffer zu erhalten und eine Selektion ggf. manuell vorzunehmen. Die Suche wurde am 30.07.2012 durchgeführt und am 21.11.2012 wiederholt. Bei der wiederholten Suche am 21.11.2012 haben sich keine weiteren Treffer gegenüber der Recherche vom 30.07.2012 ergeben. Die Suche erfolgte für Abschnitt 4.3.1.1.3.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	30.07.2012, Überprüfung am 21.11.2012
Suchstrategie	(„atrial fibrillation“ OR „atrial flutter“) [conditions] AND (Apixaban OR eliquis OR BMS562247 OR BMS-562247 OR „BMS 562247“) [interventions]
Treffer	3

Tabelle 4-157: Abgeschlossene, laufende und abgebrochene Studien des zu bewertenden Arzneimittels Apixaban aus der Studienregistersuche in ClinicalTrials.gov

Status	NCT Nummer	Studie	Akronym	Intervention	Sponsor/ Unterstützer
Abge- schlossen	NCT00412984 (20)	Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation	ARISTOTLE	Warfarin und Apixaban	Bristol-Myers Squibb und Pfizer
Laufend, nicht rekrui- tierend	NCT00496769 (26)	A Phase III Study of Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation	AVERROES	Apixaban und Acetylsalicyl- säure (ASS)	Bristol-Myers Squibb und Pfizer
Abge- schlossen	NCT00787150 (27)	A Phase 2 Study To Evaluate The Safety Of Apixaban In Atrial Fibrillation	n. a.	Apixaban und Warfarin sodium	Pfizer und Bristol- Myers Squibb

Studienregister clinicalstudyresults.org

Internetadresse Die Internetseite konnte nicht aufgerufen werden

Datum der Suche 30.07.2012, Überprüfung am 21.11.2012

Suchstrategie Keine Suchstrategie, da Internetseite nicht aufrufbar

Treffer 0

Studienregister ICTRP

Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>

Datum der Suche 30.07.2012, Überprüfung am 21.11.2012

Suchstrategie („atrial fibrillation“ OR „atrial flutter“) [condition] AND (Apixaban OR eliquis OR BMS562247 OR BMS-562247 OR „BMS 562247“) [intervention] AND „All“ [Recruitment Status]

Treffer 4

Tabelle 4-158: Abgeschlossene, laufende und abgebrochene Studien des zu bewertenden Arzneimittels Apixaban aus der Studienregistersuche in ICTRP

Status	Register-Nummer	Studie	Akronym	Intervention	Sponsor/ Unterstützer
Abgeschlossen	NCT00787150 (28)	A Phase 2 Study To Evaluate The Safety Of Apixaban In Atrial Fibrillation	N.a.	Apixaban versus Warfarin	Pfizer und Bristol-Myers Squibb
Autorisierte Rekrutierung laufend oder abgeschlossen	EUCTR2007-001557-26-FR (29), (30)	Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment: A Randomized Double Blind Trial + Administrative Letter to Protocol dated 10-Jul- 2007	n.a.	Apixaban versus Acetylsalicylsäure	Bristol-Myers Squibb und Pfizer
Laufend, nicht rekrutierend	NCT00496769 (30)	A Phase III Study of Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation	AVERROES	Apixaban versus Acetylsalicylsäure	Bristol-Myers Squibb und Pfizer
Abgeschlossen	NCT00412984 (21)	Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation	ARISTOTLE	Warfarin und Apixaban	Bristol-Myers Squibb und Pfizer

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Für das zu bewertende Arzneimittel Apixaban war keine bibliografische Literaturrecherche erforderlich, da in der anvisierten Indikation „Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren“ keine Zulassungen vorliegen, die mehr als zwölf Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Zudem wurden keine indirekten Vergleiche zur Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

Daher wurde keine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt, und Anhang 4-C verbleibt folglich leer.

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-159 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel – entfällt

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Es gibt keine abgebrochenen randomisierten, doppelblinden, kontrollierten klinischen Studien von Apixaban in dem zu bewertenden Indikationsgebiet (Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren für Schlaganfall, die für eine VKA-Therapie geeignet sind), auf das sich das vorliegende Modul 4 B des Dossiers bezieht.

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-160 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel – entfällt

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Es gibt keine laufenden randomisierten, doppelblinden, kontrollierten klinischen Studien von Apixaban in dem zu bewertenden Indikationsgebiet (Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren für Schlaganfall, die für eine VKA-Therapie geeignet sind), auf das sich das vorliegende Modul 4 B des Dossiers bezieht.

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-161 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-161 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-161 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARISTOTLE (CV185030)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Hauptziel:</u> Nachweis der Nicht-Unterlegenheit [non-inferiority (NI)] von Apixaban 5 mg 2-mal täglich (2,5 mg 2-mal täglich bei ausgewählten Patienten: siehe Item 5) gegenüber Warfarin (INR-Zielbereich 2,0-3,0) für den primären Wirksamkeitsendpunkt „Kombinationsendpunkt: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert) oder systemische Embolie“ bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern [non-valvular atrial fibrillation (NVAF)] und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor für einen Schlaganfall.</p> <p><u>Hypothese:</u> Apixaban ist Warfarin beim primären Wirksamkeitsendpunkt nicht unterlegen (siehe Item 7a und Item 12a).</p> <p><u>Sekundäre Ziele bei nachgewiesener Nicht-Unterlegenheit von Apixaban:</u> Nachweis der Überlegenheit von Apixaban gegenüber Warfarin (INR-Zielbereich 2,0-3,0) bei denselben Patienten bei folgenden Endpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kombinationsendpunkt: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert) oder systemische Embolie ▪ ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) größere Blutung ▪ Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität). <p>Hierarchisches Testen und Hypothesen sind unter Item 12a beschrieben.</p> <p><u>Weitere sekundäre Ziele:</u> Vergleich zwischen Apixaban und Warfarin (INR-Zielbereich 2,0-3,0) bei denselben Patienten bei folgenden Endpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kombinationsendpunkt: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert), systemische Embolie oder ISTH größere Blutung bei Warfarin-naiven Patienten ▪ Kombinationsendpunkt: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert), systemische Embolie oder ISTH größere Blutung ▪ Kombinationsendpunkt: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert), systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Tod jeglicher Ursache ▪ Kombinationsendpunkt: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert), systemische Embolie, ISTH größere Blutung, Myokardinfarkt (MI) oder Tod jeglicher Ursache <p>Untersuchung der Sicherheit von Apixaban bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und mindestens</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		einem zusätzlichen Risikofaktor für einen Schlaganfall.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>RCT, Phase-III-Studie: aktiv (Warfarin) kontrolliert, randomisiert, doppelblind, double-dummy, parallel, ereignisgesteuert, multizentrisch, multinational</p> <p>Zuteilungsverhältnis: 1:1</p> <p>Geplant: 18 000 Patienten (9000 in jeder Gruppe); randomisiert: 18 201 (9120 zu Apixaban und 9081 zu Warfarin); behandelt: 18 140 (9088 mit Apixaban und 9052 mit Warfarin)</p> <p>Die Studie umfasste 3 Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening-Phase von bis zu 14 Tagen. Patienten, welche die Studie mit Warfarin oder einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) begannen, konnten die Screening-Phase von 14 Tagen verlängern, bis ihr INR-Wert bei <2,0 lag und sie sich dafür eigneten, randomisiert zu werden ▪ Behandlungszeitraum dauerte entweder bis zum Behandlungsabbruch eines Patienten oder bis zum Erreichen von etwa 448 Ereignissen des primären Wirksamkeitsendpunktes je nachdem, welches Kriterium zuerst erfüllt wurde. ▪ Nachbeobachtungsphase dauerte entweder bis 30 Tage nach Behandlungsabbruch eines Patienten oder bis zum Erreichen von etwa 448 Ereignissen des primären Wirksamkeitsendpunktes je nachdem, welches Kriterium zuletzt erfüllt wurde.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Die Studie wurde gemäß Studienprotokoll, Protokollergänzungen und amtlicher Schreiben durchgeführt. 11 Protokollergänzungen und 9 amtliche Schreiben wurden für die Studie erstellt. (siehe Studienprotokoll in Appendix 1.1 des Clinical Study Reports, Studie ARISTOTLE CV185030).</p> <p>Die meisten Protokoll-Anpassungen hatten keine relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn zur Folge. Lediglich 2 Protokoll-Anpassungen sind hier zu nennen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Definition der Methode für den Studieneinschluss von Warfarin-naiven Patienten; Änderungen der Ein- und Ausschlusskriterien, um die Rekrutierung zu unterstützen und gleichzeitig die Sicherheit aufrecht zu erhalten. 2. Die wesentliche Begründung für diese Änderung/Ergänzung lag in der Erhöhung der Anzahl der Patienten von 15 000 auf 18 000.
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Für den Einschluss in die Studie mussten die folgenden Kriterien erfüllt sein: männliche oder weibliche Patienten, einschließlich Frauen im gebärfähigen Alter (Empfängnis war durch geeignete Maßnahmen auszuschließen), ≥ 18 Jahre alt, mit per Elektrokardiogramm (EKG) dokumentiertem Vorhofflimmern/-flattern nicht wegen reversibler Ursache bei Einschluss in die Studie oder zwei oder mehr zu unterschiedlichen Zeitpunkten per EKG dokumentierten Episoden von Vorhofflimmern/-flattern nicht wegen reversibler Ursache im Abstand von mindestens 2 Wochen in den zwölf Monaten vor Einschluss in die Studie und jeweils mit mindestens einem der folgenden zusätzlichen Risikofaktoren für Schlaganfall:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter ≥ 75 Jahre ▪ Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke (TIA) oder systemische Embolie in der Anamnese ▪ Symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geqII) in den 3 Monaten vor Studieneinschluss oder per Echokardiographie, Radionukliduntersuchung oder Kontrastangiographie dokumentierte linksventrikuläre Dysfunktion mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von $\leq 40\%$ ▪ Diabetes mellitus ▪ Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck. <p>Patienten, die zuvor entweder mit Warfarin oder mit einem anderen Vitamin-K-Antagonisten (VKA) behandelt wurden, hatten die Einnahme ihrer VKA vor der Randomisierung einzustellen.</p> <p>Von allen einzuschließenden Patienten musste eine unterschriebene Einwilligungserklärung vorliegen.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Die wesentlichen Ausschlusskriterien umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorhofflimmern aufgrund reversibler Ursachen (z. B. Thyreotoxikose, Perikarditis) ▪ Klinisch bedeutsame (moderate oder schwerwiegende) Mitralklappenstenose ▪ Erhöhtes Blutungsrisiko, das als Kontraindikation einer oralen Antikoagulation anzusehen ist (z. B. vorangegangene intrakranielle Blutung) ▪ Andere Notwendigkeit zur dauerhaften Antikoagulation als Vorhofflimmern (z. B. mechanischer Herzklappenersatz) ▪ Anhaltend unkontrollierter Bluthochdruck (systolischer Blutdruck > 180 mm Hg oder diastolischer Blutdruck > 100 mm Hg) ▪ Aktive infektiöse Endokarditis ▪ Geplante größere Operation ▪ Geplante Ablation von Vorhofflimmern oder -flattern ▪ Lebenserwartung von ≤ 1 Jahr wegen schwerer sonstiger Erkrankung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kürzlich eingetretener ischämischer Schlaganfall (innerhalb von 7 Tagen) ▪ Schwere Niereninsuffizienz (Serumkreatinin >2,5 mg/dl oder berechnete Kreatinin-Clearance <25 ml/min) ▪ Frauen im gebärfähigen Alter die keine akzeptable Verhütungsmethode nutzen wollen oder können ▪ Schwangere oder stillende Frauen ▪ Frauen mit einem positiven Schwangerschaftstest bei beabsichtigtem Studieneinschluss oder vor der ersten Einnahme der Studienmedikation. <p>Weitere Einzelheiten siehe Studienprotokoll (Appendix 1.1 des Clinical Study Reports, Studie ARISTOTLE CV185030).</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor's (Bristol-Myers Squibb Company, BMS, and Pfizer) Responsible Medical Officer: Puneet Mohan, MD, PhD Research and Development Global Clinical Research - Cardiovascular Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543-4000, USA</p> <p>Die Studie wurde von BMS überwacht und erhielt folgende technische und wissenschaftliche Unterstützung: Duke Clinical Research Institute (DCRI) und Uppsala Clinical Research and Registry Centre (UCR), wissenschaftliche Leitung (John Alexander, MD; Christopher B Granger, MD; und Lars Wallentin, MD) für, Studienentwicklung, Investigator Meetings und Verwaltungsausschuss. Studie, Sicherheit, medizinische Überwachung und Datenmanagement wurde von PPD Inc. in allen Ländern bereitgestellt, mit Ausnahme von Russland und der Ukraine (Clinstar), China (PPD Excel) und Israel (GCP Clinical Studies). Zentrale Einrichtungen wurden durch die Clearstone Laboratories und ihre globalen Tochtergesellschaften zur Verfügung gestellt.</p> <p>Nach einem einheitlichen Studienprotokoll wurden Patienten in 1053 Studienzentren in 40 Ländern in die Studie aufgenommen (424 Studienzentren in Europa, 316 Studienzentren in Nordamerika, 176 Studienzentren im asiatisch-pazifischen Raum und 137 Studienzentren in Lateinamerika).</p> <p>Die Studie wurde in 40 Ländern durchgeführt, und in 1034 Studienzentren wurde mindestens ein Patient randomisiert. Etwa 40% der randomisierten Patienten waren in Europa, 19% in den USA, 6% in Kanada, 19% in Lateinamerika und 16% im asiatisch-pazifischen Raum. Die Länder mit dem größten Anteil an randomisierten Patienten ($\geq 5\%$ der Gesamtzahl) waren die USA (18.8%), Russland (9.9%), Argentinien (8.6%), Kanada (5.8%) und Ukraine (5.3%).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten erhielten entweder Apixaban und das Warfarin-Placebo oder das Apixaban-Placebo und Warfarin nach Randomisierung während einer Titrationsphase anhand eines Dosierungs-Algorithmus, der aus zwei anfänglichen Tagesdosen von bis zu 6 mg Warfarin/Warfarin-Placebo (in Form von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tabletten zu 2 mg) sowie Dosen von Apixaban/Apixaban-Placebo von 5 mg 2-mal täglich (oder 2,5 mg 2-mal täglich bei ausgewählten Patienten*) bestand.</p> <p>*Wenn bei Randomisierung zwei der folgenden Kriterien erfüllt waren: Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg, Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl</p> <p>Gestützt auf einen Algorithmus wurde im Anschluss daran die Dosierung von Warfarin/Warfarin-Placebo zur Erreichung des INR-Zielbereichs von 2,0-3,0 empfohlen. Die Dosierung von Warfarin/Warfarin-Placebo basierte auf der zentralen Überwachung des INR-Wertes, der mit verschlüsselten Point-of-Care(POC)-Geräten gemessen wurde, und einer Scheintitration bei Patienten, die zu Apixaban/Warfarin-Placebo randomisiert waren. Das INR-Monitoring begann am vierten Tag nach Beginn der Studienmedikation und wurde 2-mal wöchentlich für zwei Wochen, 1-mal wöchentlich für weitere zwei Wochen und danach monatlich durchgeführt, sobald ein stabiler INR-Wert erreicht war. Der Prüfarzt konnte die Häufigkeit des INR-Monitorings bei klinischer Notwendigkeit erhöhen. Bei Blutentnahme und INR-Messung lieferte das POC-Gerät dem Prüfarzt ein verschlüsseltes Ergebnis, das er zusammen mit der Patientenidentifikationsnummer, Datum und Uhrzeit an eine zentrale Antworteinrichtung übermittelte. Die Einrichtung verarbeitete diese Informationen in verblindeter Art und Weise und sendete entweder einen wahren INR-Wert (bei einem zu Warfarin randomisierten Patienten) oder einen Schein-INR-Wert (bei einem zu Apixaban randomisierten Patienten) an den Prüfarzt zurück. Die endgültige Entscheidung zur Dosierung von Warfarin/Warfarin-Placebo lag beim Prüfarzt.</p> <p>Weitere Einzelheiten im Studienprotokoll (Appendix 1.1 des Clinical Study Reports, Studie ARISTOTLE CV185030).</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zeit zwischen Randomisierung und erstem Auftreten eines bestätigten Schlaganfalls (ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert) oder einer bestätigten systemischen Embolie während des vorgesehenen Behandlungszeitraums (d. h. bei allen randomisierten Patienten) <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <p>Zeit zwischen Randomisierung und erstem Auftreten folgender bestätigter Ereignisse während des vorgesehenen Behandlungszeitraums (d. h. bei allen randomisierten Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kombinationsendpunkt: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert), systemische Embolie oder ISTH größere Blutung ▪ Kombinationsendpunkt: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert), systemische Embolie oder ISTH größere Blutung bei Warfarin-naiven Patienten ▪ Kombinationsendpunkt: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert), systemische Embolie oder Tod jeglicher Ursache

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kombinationsendpunkt: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder un spezifiziert), systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Tod jeglicher Ursache ▪ Kombinationsendpunkt: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder un spezifiziert), systemische Embolie, ISTH größere Blutung, Myokardinfarkt oder Tod jeglicher Ursache ▪ Kombinationsendpunkt: Ischämischer Schlaganfall, un spezifizierter Schlaganfall oder Tod jeglicher Ursache ▪ Kombinationsendpunkt: Hämorrhagischer Schlaganfall oder Tod jeglicher Ursache ▪ Kombinationsendpunkt: Systemische Embolie oder Tod jeglicher Ursache ▪ Kombinationsendpunkt: Myokardinfarkt oder Tod jeglicher Ursache ▪ Tod jeglicher Ursache <p><u>Weitere Wirksamkeitsendpunkte:</u> Weitere Wirksamkeitsendpunkte waren die Einzelkomponenten der Kombinationsendpunkte sowie kardiovaskuläre Mortalität, zur Behinderung führender Schlaganfall und tödlicher Schlaganfall.</p> <p><u>Primärer Sicherheitsendpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zeit zwischen erster Dosis der Studienmedikation und erstem Auftreten von bestätigter ISTH größerer Blutung während des Behandlungszeitraums (d. h. bei allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) <p><u>Sekundäre Sicherheitsendpunkte:</u> Zeit zwischen erster Dosis der Studienmedikation und erstem Auftreten folgender Ereignisse während des Behandlungszeitraums (d. h. bei allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kombinationsendpunkt: Bestätigte ISTH größere Blutung oder bestätigte ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung ▪ Alle vom Prüfarzt berichteten Blutungen <p><u>Weitere Sicherheitsendpunkte:</u> Zeit zwischen erster Dosis der Studienmedikation und erstem Auftreten folgender Ereignisse während des Behandlungszeitraums (d. h. bei allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alle unerwünschten Ereignisse (UE) ▪ Abbruch der Studienmedikation wegen UE ▪ Alle schwerwiegenden UE (SUE) <p>Darüber hinaus umfassten die weiteren Sicherheitsendpunkte bestätigte Blutungen gemäß Kriterien nach Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) sowie</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), Brüche, anomale Laborwerte, Vitalparameter und EKGs.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Monatliche Studienvisiten zum INR-Monitoring umfassten ebenfalls Erhebung und Dokumentation von Endpunkten, unerwünschten Ereignissen, Laborwerten und Compliance mit der Studienmedikation.</p> <p>Vierteljährliche Studienvisiten (Monate 3, 6, 9, 15, 18, 21, 27, 30, 33, 39, 42, 45, 51, 54 und 57) umfassten zusätzlich Erhebung und Dokumentation von Änderungen der Begleitmedikation, Vitalparametern und Laborwerten.</p> <p>Jährliche Studienvisiten während des Behandlungszeitraums (Monate 12, 24, 36 und 48) umfassten zusätzlich Erhebung und Dokumentation von EKGs.</p> <p>Bei Patienten mit Behandlungsabbruch vor Erreichen der 448 Ereignisse des primären Wirksamkeitsendpunktes erfolgte vierteljährlich telefonischer Kontakt; die letzte Nachbeobachtungsvsited erfolgte sofern irgend möglich persönlich innerhalb von 30 Tagen nach Erreichen der 448 Ereignisse des primären Wirksamkeitsendpunktes. Patienten, die den doppelblinden Behandlungszeitraum beendeten, mussten etwa 30 Tage nach der letzten Dosis der doppelblinden Studienmedikation telefonisch kontaktiert werden, und alle Studienoutcomes wurden bei allen Nachbeobachtungskontakten dokumentiert einschließlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, die bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der doppelblinden Studienmedikation eintraten. Die Nachbeobachtung der Patienten erfolgte entweder bis zum Stichtag für den primären Wirksamkeitsendpunkt (30.01.2011) oder 30 Tage nach dem letzten Datum der Dosis der doppelblinden Studienmedikation je nachdem, welches Kriterium zuletzt erfüllt war.</p> <p><u>Optimierung der Ergebnisqualität:</u></p> <p>Die Optimierung der Ergebnisqualität wurde durch diverse Maßnahmen unterstützt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Training des Studienpersonals und des Personals beim Sponsor ▪ Zentralisierte Einrichtungen: Interactive Voice Response System (IVRS) zur computergenerierten Randomisierung der Patienten; zentrale Bereitstellung verblindeter INR-Werte; zentrales Labor ▪ Monitoring des Studienablaufs durch eine qualifizierte Clinical Research Organisation (CRO) ▪ Interdisziplinäre Komitees mit externen Experten: Unabhängiges Datenüberwachungs-Komitee; Exekutiv-Komitee; unabhängiges zentrales Komitee zur Ereignisbeurteilung auf Basis verblindeter klinischer Daten (Central Adjudication Committee oder auch Clinical Events Committee); externe hepatologische Beratung; externe neurologische Beratung ▪ Sicherung der Datenqualität durch Monitoring und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Audits in den Studienzentren Weitere Einzelheiten siehe Studienbericht (Clinical Study Report, Studie ARISTOTLE CV185030)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend, da keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn stattfanden.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlbestimmung basierte auf dem Hauptziel der Studie, dem Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Apixaban gegenüber Warfarin beim primären Wirksamkeitsendpunkt (Kombinationsendpunkt: bestätigter Schlaganfall oder bestätigte systemische Embolie). Hierzu waren folgende Hypothesen zu testen:</p> <p>$H_0 : HR \geq \Delta$ versus $H_1 : HR < \Delta$</p> <p>mit $HR =$ Hazard Ratio Apixaban/Warfarin und $\Delta =$ Obergrenze des zweiseitigen Konfidenzintervalls (KI) der HR (Nicht-Unterlegenheitsgrenze). Für die Fallzahlbestimmung war daher zunächst die Festlegung des Fehlers 1. Art (α) und der Nicht-Unterlegenheitsgrenze notwendig.</p> <p>Verschiedene Zulassungsbehörden stellen unterschiedliche Anforderungen an den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Apixaban gegenüber Warfarin. Einige Zulassungsbehörden fordern eine stringendere Kontrolle des Fehlers 1. Art (eher ein einseitiges $\alpha = 0,005$ als ein einseitiges $\alpha = 0,025$) bei Vorlage einer einzelnen Zulassungsstudie. Andere Zulassungsbehörden fordern eine stringendere Nicht-Unterlegenheitsgrenze (eher 1,38 als 1,44). Daher wurde</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) bei Zulassungsbehörden, die eine stringendere Nicht-Unterlegenheitsgrenze fordern, die Nicht-Unterlegenheit von Apixaban gegenüber Warfarin nachgewiesen, wenn die Obergrenze des zweiseitigen 95%-KI (einseitiges $\alpha = 0,025$) der HR kleiner als 1,38 war, 2) bei Zulassungsbehörden, die eine stringendere Kontrolle des Fehlers 1. Art fordern, die Nicht-Unterlegenheit von Apixaban gegenüber Warfarin nachgewiesen, wenn die Obergrenze des zweiseitigen 99%-KI (einseitiges $\alpha = 0,005$) der HR kleiner als 1,44 war. <p>Die Fallzahlermittlung wurde so vorgenommen, dass die unter 1) und 2) beschriebenen regulatorischen Anforderungen mit einer Power von 90% erfüllt werden konnten. Mit einer Fallzahl von 448 Patienten mit primärem Wirksamkeitsendpunkt (bestätigter Schlaganfall oder bestätigte systemische Embolie) verfügt die Studie über eine Power von mindestens 90%, um beide oben beschriebenen regulatorischen Anforderungen an Nicht-Unterlegenheit zu erfüllen. Bei einem durchschnittlichen Follow-up von 2,1 Jahren und unter der Annahme einer Rate von 1,20 primären Wirksamkeitsendpunkten pro 100 Patientenjahre waren rund 18 000 Patienten im Verhältnis 1:1 zu Apixaban oder Warfarin randomisiert erforderlich, um die angestrebte Power zu erreichen. Diese Berechnungen gingen von einem Loss to Follow-up von 1% aus.</p> <p>Weitere Einzelheiten im Statistischen Analyseplan (Appendix</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		1.11A des Clinical Study Reports, Studie ARISTOTLE CV185030).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Für die Studie war eine Zwischenanalyse zur Wirksamkeit geplant.</p> <p>Die geplante Zwischenanalyse zur Wirksamkeit wurde durchgeführt, nachdem etwa 50% (224) der primären Wirksamkeitsendpunkte (Schlaganfall oder systemische Embolie) durch das Beurteilungskomitee bestätigt worden waren. Das Ziel dieser Zwischenanalyse lag darin zu ermitteln, ob Apixaban gegenüber Warfarin beim primären Wirksamkeitsendpunkt überlegen ist.</p> <p>Wie im Statistischen Analyseplan definiert, hätte das Datenüberwachungs-Komitee das vorzeitige Studieneende empfehlen können, falls der einseitige p-Wert des Überlegenheitstests beim primären Wirksamkeitsendpunkt bei $<0,0001$ lag. Dies war nicht der Fall. Das Datenüberwachungs-Komitee empfahl die Fortführung der Studie wie geplant. (Clinical Study Report, Studie ARISTOTLE CV185030)</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Computergenerierter Randomisierungscode.</p> <p>Randomisierung im Verhältnis 1:1 zu einer von zwei Behandlungsgruppen (Apixaban- oder Warfarin-Gruppe).</p> <p>Randomisierungspläne wurden von BMS generiert und aufbewahrt.</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Blockrandomisierung, Blockgröße 2</p> <p>Stratifizierung nach Studienzentrum und Warfarin-/VKA-Status (behandelt oder unbehandelt)</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Zentrale, telefonische Randomisierung über ein automatisiertes Interactive Voice Response System (IVRS) zur Geheimhaltung der Behandlungsfolge.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Randomisierung ordnete das IVRS jedem Patienten zwei Behälter-Nummern zu (Warfarin/Warfarin-Placebo und Apixaban/Apixaban-Placebo). Die Behälter-Nummern wurden nichtsequentiell vergeben, sie entsprachen den Nummern, die sich auf den Flaschen mit der Studienmedikation befanden, und wurden auf dem elektronischen Erhebungsbogen (eCRF) dokumentiert.</p> <p>Geheimhaltung bis zur Zuteilung war gewährleistet.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Bei Eignung des Patienten zum Einschluss in die Studie erfolgte zentrale, telefonische Randomisierung über ein automatisiertes Interactive Voice Response System (IVRS).</p> <p>Aufnahme und Zuteilung der Patienten durch Prüfarzt oder autorisierte Person.</p>
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen,	<p>Doppelblinde, double-dummy Studie:</p> <p>a) verblindet</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>b) verblindet c) verblindet</p> <p>Um die Verblindung der Studienbehandlung zu gewährleisten, wurden Studienmedikamente mittels einer double-dummy Methode bereitgestellt, indem Placebos verwendet wurden, die ansonsten der jeweils wirksamen Studienmedikation entsprachen. Apixaban Verum, Apixaban-Placebo, Warfarin Verum und Warfarin-Placebo waren daher nicht zu unterscheiden.</p> <p>Patienten, Prüfarzte und von ihnen autorisierte Personen, Mitglieder aller Studien-Komitees sowie Mitarbeiter des Sponsors, die die Studie durchführten, hatten keinen Zugriff auf die individuellen Behandlungs-Zuordnungen der Patienten. Nur das Randomisierungs-Zentrum bei BMS hatte Zugriff.</p> <p>Entblindung erfolgte ausschließlich aus behördlichen Gründen sowie in medizinischen Notfällen und dann nur gegenüber dem behandelnden Arzt und darüber hinaus gegenüber so wenig Personen wie möglich. Die Mitglieder des Endpunkt-Beurteilungskomitees blieben auch dann verblindet, wenn der Prüfarzt entblindet worden war.</p> <p>Daraus ergibt sich die Verblindung von Patienten, Behandlern und Zielgrößenbeurteilern.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Siehe Item 11a
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Hierarchische Testung</u></p> <p>Die vier hauptsächlichlichen Zielkriterien wurden im Rahmen einer hierarchischen Strategie getestet, wobei das Signifikanzniveau für den formalen Interimstest auf Überlegenheit adjustiert war. Der Gesamtfehler 1. Art wurde dadurch bei $\leq 5\%$ ($\alpha \leq 0,05$) gehalten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zuerst wurde auf Nicht-Unterlegenheit von Apixaban gegenüber Warfarin beim primären Wirksamkeitsendpunkt (Kombinationsendpunkt: bestätigter Schlaganfall oder bestätigte systemische Embolie) getestet (Nicht-Unterlegenheitsgrenze [NUG] = 1,38 und einseitiges $\alpha = 0,025$ sowie NUG = 1,44 und einseitiges $\alpha = 0,005$). 2. Wenn Nicht-Unterlegenheit von Apixaban beim primären Wirksamkeitsendpunkt (mit NUG = 1,38) nachgewiesen war, wurde auf Überlegenheit von Apixaban beim primären Wirksamkeitsendpunkt getestet (einseitiges $\alpha = 0,025$). 3. Wenn Überlegenheit von Apixaban beim primären Wirksamkeitsendpunkt nachgewiesen war, wurde auf Überlegenheit von Apixaban beim primären Sicherheitsendpunkt (bestätigte ISTH größere Blutung) getestet (einseitiges $\alpha = 0,025$). 4. Wenn Überlegenheit von Apixaban beim primären Sicherheitsendpunkt nachgewiesen war, wurde auf Überlegenheit von Apixaban bei dem sekundären Wirksamkeitsendpunkt (bestätigter Tod jeglicher Ursache) getestet (einseitiges $\alpha = 0,025$).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Primäre Wirksamkeitsanalyse</u></p> <p>Hierzu wurde eine Intention-to-Treat-Analyse bei den randomisierten Patienten auf Basis der bestätigten primären Wirksamkeitsendpunkte (Schlaganfall oder systemische Embolie) durchgeführt, die im vorgesehenen Behandlungszeitraum auftraten.</p> <p><u>Zensierungsschema:</u> Patienten, bei denen kein primärer Wirksamkeitsendpunkt auftrat, wurden zu folgenden Zeitpunkten zensiert, je nachdem, welcher zuerst eintrat: Sterbedatum (sofern der Tod nicht Teil des Endpunktes ist); letztes Kontaktdatum (bei Patienten, die ihre Einwilligung zur Nachbeobachtung zurückzogen oder die verloren wurden); Stichtag für den primären Wirksamkeitsendpunkt (30. Januar 2011).</p> <p>Die Tests erfolgten im Rahmen eines proportionalen Hazardmodells nach Cox mit Behandlungsgruppe als Kovariate und stratifiziert nach geographischer Region (Studienzentren) und vorherigem Warfarin-/VKA-Status.</p> <p>Tests auf Nicht-Unterlegenheit von Apixaban mit beiden Nicht-Unterlegenheitsgrenzen:</p> <p>H_0 : OGKIHR $\geq 1,38$ versus H_1 : OGKIHR $< 1,38$ (einseitiges $\alpha = 0,025$)</p> <p>und</p> <p>H_0 : OGKIHR $\geq 1,44$ versus H_1 : OGKIHR $< 1,44$ (einseitiges $\alpha = 0,005$)</p> <p>mit H_0 = Nullhypothese, H_1 = Alternativhypothese, OGKIHR = Obergrenze des Konfidenzintervall der Hazard Ratio Apixaban/Warfarin</p> <p>Bei Nachweis der Nicht-Unterlegenheit erfolgte Test auf Überlegenheit von Apixaban:</p> <p>H_0 : HR ≥ 1 versus H_1 : HR < 1 (einseitiges $\alpha = 0,025$) mit H_0 = Nullhypothese, H_1 = Alternativhypothese, HR = Hazard Ratio Apixaban/Warfarin</p> <p><u>Primäre Sicherheitsanalyse</u></p> <p>Wenn Überlegenheit von Apixaban beim primären Wirksamkeitsendpunkt nachgewiesen war, wurde auf Überlegenheit von Apixaban beim primären Sicherheitsendpunkt (bestätigte ISTH größere Blutung) getestet.</p> <p>Hierzu wurde eine Analyse bei den behandelten Patienten (randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten) auf Basis der bestätigten primären Sicherheitsendpunkte (ISTH größere Blutung) durchgeführt, die im Behandlungszeitraum auftraten.</p> <p><u>Zensierungsschema:</u> Patienten, bei denen kein primärer Sicherheitsendpunkt auftrat, wurden zu folgenden Zeitpunkten zensiert, je nachdem, welcher zuerst eintrat: zwei Tage nach Abbruch der Studienmedikation; Sterbedatum; letztes Kontaktdatum (bei Patienten, die ihre Einwilligung zur Nachbeobachtung zurückzogen oder die verloren wurden); Ende der Studie.</p> <p>Der Test auf Überlegenheit von Apixaban erfolgte im Rahmen eines proportionalen Hazardmodells nach Cox mit</p>

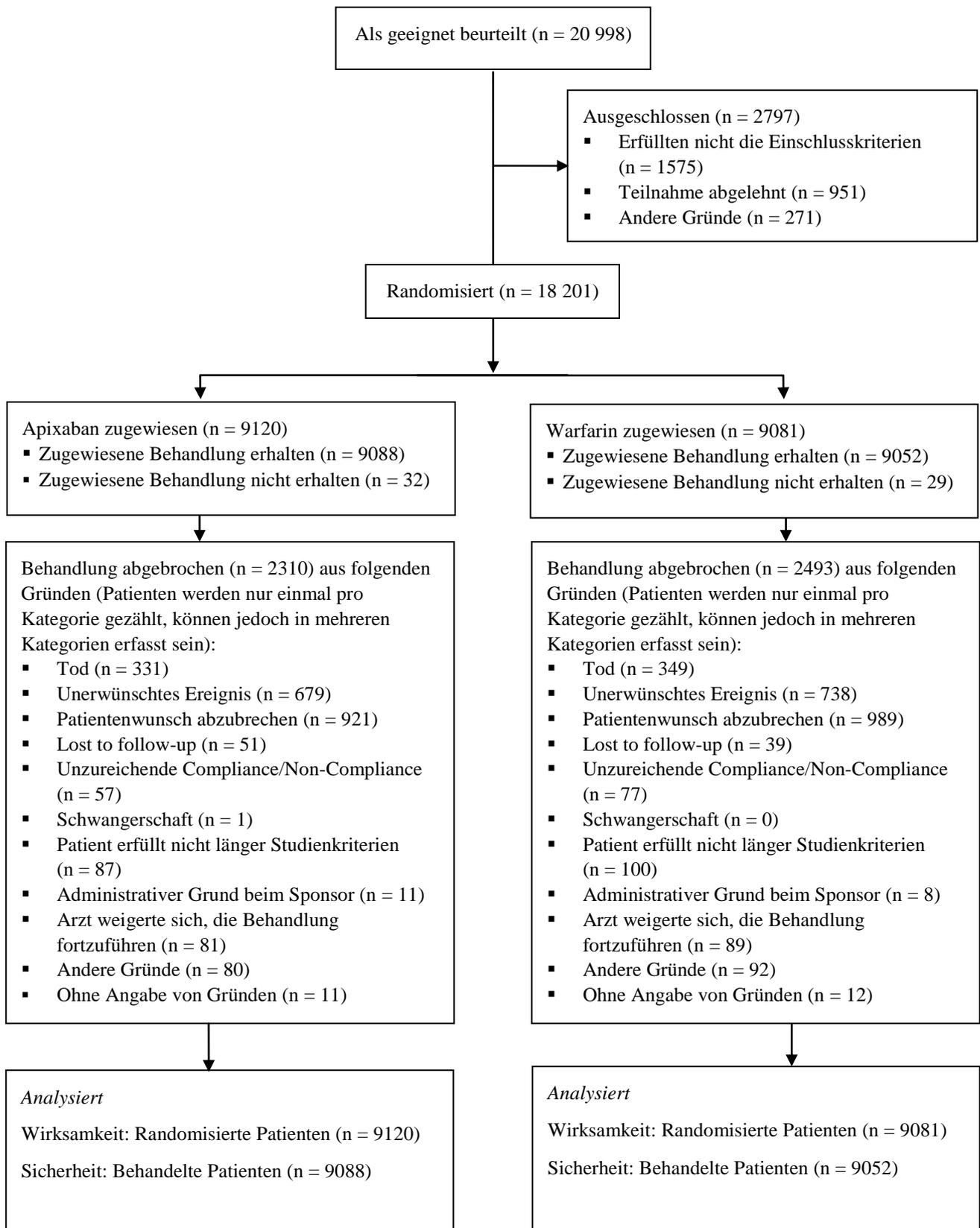
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsgruppe als Kovariate und stratifiziert nach geographischer Region (Studienzentren) und vorherigem Warfarin-/VKA-Status:</p> <p>$H_0 : HR \geq 1$ versus $H_1 : HR < 1$ (einseitiges $\alpha = 0,025$) mit H_0 = Nullhypothese, H_1 = Alternativhypothese, HR = Hazard Ratio Apixaban/Warfarin</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse</u></p> <p>Wenn Überlegenheit von Apixaban beim primären Sicherheitsendpunkt nachgewiesen war, wurde auf Überlegenheit von Apixaban beim sekundären Wirksamkeitsendpunkt (bestätigter Tod jeglicher Ursache) getestet.</p> <p>Hierzu wurde eine Intention-to-Treat-Analyse bei den randomisierten Patienten auf Basis der bestätigten sekundären Wirksamkeitsendpunkte bestätigter Tod jeglicher Ursache durchgeführt, die im vorgesehenen Behandlungszeitraum auftraten.</p> <p><u>Zensierungsschema:</u> Patienten, bei denen kein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt auftrat, wurden zu folgenden Zeitpunkten zensiert, je nachdem, welcher zuerst eintrat: Sterbedatum (sofern der Tod nicht Teil des Endpunktes ist); letztes Kontaktdaten (bei Patienten, die ihre Einwilligung zur Nachbeobachtung zurückzogen oder die verloren wurden); Stichtag für den primären Wirksamkeitsendpunkt (30. Januar 2011).</p> <p>Der Test auf Überlegenheit von Apixaban erfolgte im Rahmen eines proportionalen Hazardmodells nach Cox mit Behandlungsgruppe als Kovariate und stratifiziert nach geographischer Region (Studienzentren) und vorherigem Warfarin-/VKA-Status:</p> <p>$H_0 : HR \geq 1$ versus $H_1 : HR < 1$ (einseitiges $\alpha = 0,025$) mit H_0 = Nullhypothese, H_1 = Alternativhypothese, HR = Hazard Ratio Apixaban/Warfarin</p> <p>Bei allen anderen sekundären Wirksamkeitsendpunkten wird das hier beschriebene proportionale Hazardmodell nach Cox verwendet, um jeweils die Hazard Ratio (HR) von Apixaban/Warfarin, das zweiseitige 95%-Konfidenzintervall der HR sowie nominale zweiseitige p-Werte zu ermitteln, die mit dem Test von $H_0 : HR = 1$ versus $H_1 : HR \neq 1$ assoziiert sind (mit H_0 = Nullhypothese, H_1 = Alternativhypothese, HR = Hazard Ratio Apixaban/Warfarin).</p> <p><u>Sekundäre Sicherheitsanalysen</u></p> <p>Hierzu wurden jeweils Analysen bei den behandelten Patienten (randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten) auf Basis der sekundären Sicherheitsendpunkte durchgeführt, die im Behandlungszeitraum auftraten.</p> <p><u>Zensierungsschema:</u> Patienten, bei denen kein sekundärer Sicherheitsendpunkt auftrat, wurden zu folgenden Zeitpunkten zensiert, je nachdem, welcher zuerst eintrat: zwei Tage nach Abbruch der Studienmedikation; Sterbedatum; letztes Kontaktdaten (bei Patienten, die ihre Einwilligung zur</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Nachbeobachtung zurückzogen oder die verloren wurden); Ende der Studie.</p> <p>Bei den sekundären Sicherheitsendpunkten wird ein proportionales Hazardmodell nach Cox mit Behandlungsgruppe als Kovariate und stratifiziert nach geographischer Region (Studienzentren) und vorherigem Warfarin-/VKA-Status verwendet, um jeweils die Hazard Ratio (HR) von Apixaban/Warfarin, das zweiseitige 95%-Konfidenzintervall der HR sowie nominale zweiseitige p-Werte zu ermitteln, die mit dem Test von $H_0 : HR = 1$ versus $H_1 : HR \neq 1$ assoziiert sind (mit $H_0 =$ Nullhypothese, $H_1 =$ Alternativhypothese, $HR =$ Hazard Ratio Apixaban/Warfarin).</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für den primären Wirksamkeitsendpunkt (Kombinationsendpunkt: bestätigter Schlaganfall oder bestätigte systemische Embolie) sowie für den primären Sicherheitsendpunkt (bestätigte ISTH größere Blutung) wurden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorheriger Warfarin-/VKA-Status ▪ Apixaban-Dosis ▪ Geographische Region ▪ Alter ▪ Geschlecht ▪ Weibliche Altersgruppe ▪ Ethnie ▪ Volkszugehörigkeit ▪ Gewicht ▪ Body Mass Index ▪ Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung (berechnete Kreatinin-Clearance) ▪ Anzahl der Risikofaktoren ▪ CHADS₂-Score ▪ Vorausgegangener Schlaganfall oder TIA ▪ Alter ≥ 75 Jahre ▪ Diabetes Mellitus ▪ Behandlungsbedürftiger Bluthochdruck ▪ Herzinsuffizienz ▪ Acetylsalicylsäure (ASS) bei Randomisierung ▪ Clopidogrel bei Randomisierung ▪ Art des Vorhofflimmerns ▪ ASS als Begleitmedikation während der Behandlungszeit ▪ ASS und ein Thienopyridin (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin) während der Behandlungszeit
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe nachfolgendes Flow-Chart.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 18 201 Patienten wurden randomisiert: 9120 zu Apixaban und 9081 zu Warfarin b) 18 140 Patienten erhielten die geplante Behandlung: 9088 mit Apixaban und 9052 mit Warfarin c) In der Analyse des primären Zielkriteriums zur <u>Wirksamkeit</u> wurden 18 201 Patienten berücksichtigt: 9120 in der Apixaban- und 9081 in der Warfarin-Gruppe In der Analyse des primären Zielkriteriums zur <u>Sicherheit</u> wurden 18 140 Patienten berücksichtigt: 9088 in der Apixaban- und 9052 in der Warfarin-Gruppe
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Patienten randomisiert zu Apixaban (n = 9120)</u></p> <p>Abgebrochene Behandlung (n = 2310) aus folgenden Gründen (Patienten werden nur einmal pro Kategorie gezählt, können jedoch in mehreren Kategorien erfasst sein):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tod (n = 331) ▪ Unerwünschtes Ereignis (n = 679) ▪ Patientenwunsch abzubrechen (n = 921) ▪ Lost to follow-up (n = 51) ▪ Unzureichende Compliance/Non-Compliance (n = 57) ▪ Schwangerschaft (n = 1) ▪ Patient erfüllt nicht länger Studienkriterien (n = 87) ▪ Administrativer Grund beim Sponsor (n = 11) ▪ Arzt weigerte sich, die Behandlung fortzuführen (n = 81) ▪ Andere Gründe (n = 80) ▪ Ohne Angabe von Gründen (n = 11) <p>Zugewiesene Behandlung nicht erhalten (n = 32)</p> <p><u>Patienten randomisiert zu Warfarin (n = 9081)</u></p> <p>Abgebrochene Behandlung (n = 2493) aus folgenden Gründen (Patienten werden nur einmal pro Kategorie gezählt, können jedoch in mehreren Kategorien erfasst sein):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tod (n = 349) ▪ Unerwünschtes Ereignis (n = 738) ▪ Patientenwunsch abzubrechen (n = 989) ▪ Lost to follow-up (n = 39) ▪ Unzureichende Compliance/Non-Compliance (n = 77) ▪ Schwangerschaft (n = 0) ▪ Patient erfüllt nicht länger Studienkriterien (n = 100) ▪ Administrativer Grund beim Sponsor (n = 8) ▪ Arzt weigerte sich, die Behandlung fortzuführen (n = 89) ▪ Andere Gründe (n = 92) ▪ Ohne Angabe von Gründen (n = 12) <p>Zugewiesene Behandlung nicht erhalten (n = 29)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Die gesamte Studie dauerte vom 19.12.2006 bis 25.05.2011</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erste Studienvisite des ersten Patienten am 19.12.2006 ▪ Letzte Studienvisite des letzten Patienten am 25.05.2011 <p>Die Nachbeobachtung begann nach dem Behandlungszeitraum und endete 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (zutreffend nur für Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten) und umfasste eine Nachbeobachtungsvisite.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie wurde regulär beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar: ARISTOTLE (CV185030).



Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ARISTOTLE (CV185030)

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: ARISTOTLE (CV185030)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Final Clinical Study Report for Study CV185030. A Phase 3, Active (Warfarin) Controlled, Randomized, Double-blind, Parallel Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apixaban in Preventing Stroke and Systemic Embolism in Subjects with Non-valvular Atrial Fibrillation vom 25.08.2011; Dokument-Kontroll-Nummer: 930050122 (20)	A

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Aus den Angaben geht klar hervor, dass es sich um eine randomisierte Studie handelt (A)

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet. Der Randomisierungscode war computergeneriert. Es handelte sich um eine zentrale, telefonische Randomisierung (IVRS). (A)

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
 - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
 - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. (A)

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die verblindete Behandlung erfolgte mittels Double-Dummy-Methode. Patienten in der Apixaban-Gruppe erhielten zusätzlich Warfarin-Placebo und Patienten der Warfarin-Gruppe erhielten zusätzlich Apixaban-Placebo. Gleichaussehende Studienmedikation. Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. (A)

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene

Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler bzw. Weiterbehandler hatten keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten, da die Double-Dummy-Methode konsequent durchgeführt wurde. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

Patienten und Behandler/Weiterbehandler waren ebenso hinsichtlich des INR-Monitorings in dem Double-Dummy-Design doppelt verblindet. Die Dosierung von Warfarin/Warfarin-Placebo basierte auf der zentralen Überwachung des INR-Wertes, der mit verschlüsselten Point-of-Care(POC)-Geräten gemessen wurde, und einer Scheintitration bei Patienten, die zu Apixaban/Warfarin-Placebo randomisiert waren. Bei Blutentnahme und INR-Messung lieferte das POC-Gerät dem Prüfarzt ein verschlüsseltes Ergebnis, das er zusammen mit der Patientenidentifikationsnummer, Datum und Uhrzeit an eine zentrale Antworteinrichtung übermittelte. Die Einrichtung verarbeitete diese Informationen in verblindeter Art und Weise und sendete entweder einen wahren INR-Wert (bei einem zu Warfarin randomisierten Patienten) oder einen Schein-INR-Wert (bei einem zu Apixaban randomisierten Patienten) an den Prüfarzt zurück. Die endgültige Entscheidung zur Dosierung von Warfarin/Warfarin-Placebo lag beim Prüfarzt. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*

- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Die Auswertung der Studie, die Darstellung der Endpunkte sowie Art und Umfang der Berichterstattung lassen keine Hinweise auf Diskrepanzen erkennen. (A)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
(A)

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte, Hinweise oder Belege, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Gesamtmortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs,

Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben 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. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppeneinteilung. Wenn die Gruppeneinteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu

beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben 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. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Kombinationsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppeneinteilung. Wenn die Gruppeneinteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben 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. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Schlaganfall

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben 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. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Schlaganfall, ischämisch oder unbekannter Ursache**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben 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. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Ischämischer Schlaganfall

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben 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. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Schlaganfall unbekannter Ursache**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben 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. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Hämorrhagischer Schlaganfall

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben 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. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Zur Behinderung führender oder tödlicher Schlaganfall**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben 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. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Zur Behinderung führender Schlaganfall

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben 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. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Tödlicher Schlaganfall

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben 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. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Systemische Embolie

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben 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. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Myokardinfarkt

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben 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. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: ISTH größere Blutung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben 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. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden

Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: ISTH intrakranielle größere Blutung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppeneinteilung. Wenn die Gruppeneinteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu

beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben 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. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: ISTH größere Blutung anderer Lokalisation (extrakraniell, jedoch inkl. gastrointestinal)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung

angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben 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. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden

Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: ISTH größere gastrointestinale Blutung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppeneinteilung. Wenn die Gruppeneinteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu

beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben 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. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Tödliche Blutung

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben 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. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden

Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: ISTH größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppeneinteilung. Wenn die Gruppeneinteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu

beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben 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. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: ISTH klinisch relevante nicht größere Blutung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben 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. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden

Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: ISTH kleinere Blutung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppeneinteilung. Wenn die Gruppeneinteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu

beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben 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. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Alle Blutungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben 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. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden

Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppeneinteilung. Wenn die Gruppeneinteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu

beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben 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. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Schwerwiegende UE (SUE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben 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. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden

Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Therapieabbruch wegen UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppeneinteilung. Wenn die Gruppeneinteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu

beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben 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. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Kombinationsendpunkt (net clinical outcome): Schlaganfall, systemische Embolie, ISTH größere Blutung oder Gesamtmortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Angestellte des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringend notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben aber an so wenige Personen wie möglich. Dadurch blieb das unabhängige Expertenpanel zur Endpunktsbeurteilung, das keine Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten hatte, auch dann verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung

angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, da die Auswertung auf Basis der randomisierten Patienten erfolgte. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben 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. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden

Aspekte relevant verzerrt sind. (A)
