

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

*Apixaban (Eliquis<sup>®</sup>)*

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

### **Modul 4 D**

*Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und  
Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von  
rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>15</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>21</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>24</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	25
4.2 Methodik.....	36
4.2.1 Fragestellung.....	36
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	42
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	46
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	46
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	46
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	47
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	48
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	49
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	52
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	52
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	52
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	65
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	66
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	67
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	73
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	76
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	76
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	79
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	81
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	84
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	102
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	103
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	106
4.3.1.3.1.1 Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod – RCT.....	106
4.3.1.3.1.2 Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität – RCT.....	117

4.3.1.3.1.3	Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität – RCT .....	125
4.3.1.3.1.4	Gesamtmortalität – RCT .....	133
4.3.1.3.1.5	Kardiovaskuläre Mortalität – RCT .....	140
4.3.1.3.1.6	VTE-bedingter Tod – RCT .....	146
4.3.1.3.1.7	Symptomatische nicht-tödliche TVT – RCT .....	152
4.3.1.3.1.8	Symptomatische nicht-tödliche LE – RCT .....	158
4.3.1.3.1.9	Schwere Blutung – RCT .....	164
4.3.1.3.1.10	Klinisch relevante nicht schwere Blutung – RCT .....	172
4.3.1.3.1.11	Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung – RCT ...	180
4.3.1.3.1.12	Kleinere Blutung – RCT .....	189
4.3.1.3.1.13	Alle Blutungen – RCT .....	196
4.3.1.3.1.14	Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT .....	205
4.3.1.3.1.15	Schwerwiegende UE (SUE) – RCT .....	211
4.3.1.3.1.16	Therapieabbruch wegen UE – RCT .....	217
4.3.1.3.1.17	Thrombozytopenie – RCT .....	223
4.3.1.3.1.18	Akuter Myokardinfarkt – RCT .....	228
4.3.1.3.1.19	Akuter Schlaganfall – RCT .....	234
4.3.1.3.1.20	Neuropathische Ereignisse – RCT .....	240
4.3.1.3.1.21	Erhöhte Leberwerte – RCT .....	244
4.3.1.3.1.22	Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse – RCT .....	248
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT .....	253
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen – RCT – Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod ..	254
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen – RCT – Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität .....	273
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen – RCT – Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität .....	295
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Gesamtmortalität .....	311
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität .....	323
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: VTE-bedingter Tod .....	332
4.3.1.3.2.7	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Symptomatische nicht-tödliche TVT .....	341
4.3.1.3.2.8	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Symptomatische nicht-tödliche LE .....	352
4.3.1.3.2.9	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Schwere Blutung .....	372
4.3.1.3.2.10	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Klinisch relevante nicht schwere Blutung .....	387
4.3.1.3.2.11	Subgruppenanalysen – RCT – Kombinationsendpunkt: Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung .....	397
4.3.1.3.2.12	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Kleinere Blutung .....	415
4.3.1.3.2.13	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Alle Blutungen .....	423
4.3.1.3.2.14	Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE) .....	431

4.3.1.3.2.15 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Schwerwiegende UE (SUE) .....	448
4.3.1.3.2.16 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Therapieabbruch wegen UE .....	473
4.3.1.3.2.17 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Thrombozytopenie .....	495
4.3.1.3.2.18 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Akuter Myokardinfarkt .....	504
4.3.1.3.2.19 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Akuter Schlaganfall ....	513
4.3.1.3.2.20 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Neuropathische Ereignisse.....	525
4.3.1.3.2.21 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Erhöhte Leberwerte.....	545
4.3.1.3.2.22 Subgruppenanalysen – RCT – Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse.....	563
4.3.1.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	582
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	610
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	610
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	610
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	610
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	611
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	611
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	613
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	614
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	614
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	614
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	615
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	615
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	616
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen.....	617
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	617
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	617
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	617
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	617
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	618
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	618
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	619
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	619
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	621
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	633
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	634
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	634

4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	634
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	634
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	635
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	636
4.7	Referenzliste.....	636
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>649</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>655</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>658</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>		<b>659</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>662</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>689</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	82
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) (Teil 1).....	89
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) (Teil 2).....	90
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) (Teil 3).....	91
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) (Teil 4).....	92
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) (Teil 5).....	93
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) (Teil 6).....	94
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus AMPLIFY (CV185056) (Teil 7) .....	95
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus AMPLIFY-EXT (CV185057) (Teil 8) .....	96
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	105
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod .....	107
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	109

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	110
Tabelle 4-20: 9-Tages-Auswertung für Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	111
Tabelle 4-21: Post-9-Tages-Auswertung für Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	112
Tabelle 4-22: Time-to-Event Analyse für Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	113
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie) .....	114
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität .....	117
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	120
Tabelle 4-27: Time-to-Event Analyse für Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	121
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie) .....	122
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität .....	125
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	127
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	127
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	128
Tabelle 4-33: Time-to-Event Analyse für Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	129
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie) .....	130

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Gesamtmortalität.....	133
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie).....	136
Tabelle 4-38: Time-to-Event Analyse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie).....	136
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie).....	138
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Kardiovaskuläre Mortalität .....	140
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kardiovaskuläre Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	140
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Kardiovaskuläre Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	142
Tabelle 4-43: Time-to-Event Analyse für Kardiovaskuläre Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie).....	143
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Kardiovaskuläre Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie) .....	144
Tabelle 4-45: Operationalisierung von VTE-bedingter Tod.....	146
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für VTE-bedingter Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-47: Ergebnisse für VTE-bedingter Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie).....	148
Tabelle 4-48: Time-to-Event Analyse für VTE-bedingter Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie).....	149
Tabelle 4-49: Ergebnisse für VTE-bedingter Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie).....	150
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Symptomatische nicht-tödliche TVT.....	152
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatische nicht-tödliche TVT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Symptomatische nicht-tödliche TVT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	154
Tabelle 4-53: Time-to-Event Analyse für Symptomatische nicht-tödliche TVT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie).....	155
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Symptomatische nicht-tödliche TVT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie) .....	156
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Symptomatische nicht-tödliche LE.....	158



Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatische nicht-tödliche LE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	159
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Symptomatische nicht-tödliche LE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	160
Tabelle 4-58: Time-to-Event Analyse für Symptomatische nicht-tödliche LE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie).....	161
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Symptomatische nicht-tödliche LE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie) .....	162
Tabelle 4-60: Operationalisierung von Schwere Blutung .....	164
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwere Blutung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	165
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Schwere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	167
Tabelle 4-63: 9-Tages-Auswertung für Schwere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie).....	168
Tabelle 4-64 Post-9-Tages-Auswertung für Schwere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie).....	169
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Schwere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie).....	170
Tabelle 4-66: Operationalisierung von Klinisch relevante nicht schwere Blutung .....	172
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Klinisch relevante nicht schwere Blutung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	173
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Klinisch relevante nicht schwere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	175
Tabelle 4-69: 9-Tages-Auswertung für Klinisch relevante nicht schwere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie).....	176
Tabelle 4-70: Post-9-Tages-Auswertung für klinisch relevante nicht schwere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie).....	177
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Klinisch relevante nicht schwere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie) .....	178
Tabelle 4-72: Operationalisierung von schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung .....	180
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182
Tabelle 4-74: Ergebnisse für schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	184

Tabelle 4-75: 9-Tages-Auswertung für schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie).	185
Tabelle 4-76: Post-9-Tages-Auswertung für schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie).	186
Tabelle 4-77: Ergebnisse für schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie) .....	187
Tabelle 4-78: Operationalisierung von Kleinere Blutung .....	189
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kleinere Blutung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	189
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Kleinere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	191
Tabelle 4-81: 9-Tages-Auswertung für Kleinere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie).....	192
Tabelle 4-82: Post-9-Tages-Auswertung für Kleinere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie).....	193
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Kleinere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie).....	194
Tabelle 4-84: Operationalisierung von Alle Blutungen .....	196
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Alle Blutungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	198
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Alle Blutungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	200
Tabelle 4-87: 9-Tages-Auswertung für alle Blutungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie).....	201
Tabelle 4-88: Post-9-Tages-Auswertung für alle Blutungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie).....	201
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Alle Blutungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie).....	203
Tabelle 4-90: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse (UE) .....	205
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	206
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	207
Tabelle 4-93: Time-to-Event Analyse für Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie).....	208
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie) .....	209
Tabelle 4-95: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)...	211

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	213
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Schwerwiegende UE (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	214
Tabelle 4-98: Time-to-Event Analyse für Schwerwiegende UE (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie).....	215
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Schwerwiegende UE (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie) .....	216
Tabelle 4-100: Operationalisierung von Therapieabbruch wegen UE .....	217
Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	218
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Therapieabbruch wegen UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	219
Tabelle 4-103: Time-to-Event Analyse für Therapieabbruch wegen UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie).....	220
Tabelle 4-104: Ergebnisse für Therapieabbruch wegen UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie) .....	221
Tabelle 4-105: Operationalisierung von Thrombozytopenie .....	223
Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Thrombozytopenie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	223
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	225
Tabelle 4-108: Time-to-Event Analyse für Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie).....	226
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie) .....	227
Tabelle 4-110: Operationalisierung von Akuter Myokardinfarkt .....	228
Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Akuter Myokardinfarkt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	229
Tabelle 4-112: Ergebnisse für Akuter Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	230
Tabelle 4-113: Time-to-Event Analyse für Akuter Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie).....	231
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Akuter Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie) .....	232
Tabelle 4-115: Operationalisierung von Akuter Schlaganfall .....	234

Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Akuter Schlaganfall in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	235
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Akuter Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	236
Tabelle 4-118: Time-to-Event Analyse für Akuter Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie).....	237
Tabelle 4-119: Ergebnisse für Akuter Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie) .....	238
Tabelle 4-120: Operationalisierung von Neuropathische Ereignisse .....	240
Tabelle 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Neuropathische Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	240
Tabelle 4-122: Ergebnisse für Neuropathische Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	241
Tabelle 4-123: Time-to-Event Analyse für Neuropathische Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie).....	242
Tabelle 4-124: Operationalisierung von Erhöhte Leberwerte.....	244
Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Erhöhte Leberwerte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	244
Tabelle 4-126: Ergebnisse für Erhöhte Leberwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	245
Tabelle 4-127: Time-to-Event Analyse für Erhöhte Leberwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie).....	246
Tabelle 4-128: Operationalisierung von Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse.....	248
Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	249
Tabelle 4-130: Ergebnisse für symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	250
Tabelle 4-131: Time-to-Event Analyse für Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	251
Tabelle 4-132: Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	254
Tabelle 4-133: Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie) .....	266

Tabelle 4-134: Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	273
Tabelle 4-135: Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie) .....	288
Tabelle 4-136: Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	295
Tabelle 4-137: Endpunkt: Gesamtmortalität - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	311
Tabelle 4-138: Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	323
Tabelle 4-139: Endpunkt: VTE-bedingter Tod - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	332
Tabelle 4-140: Endpunkt: Symptomatische nicht-tödliche TVT - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	341
Tabelle 4-141: Endpunkt: Symptomatische nicht-tödliche LE - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	352
Tabelle 4-142: Endpunkt: Schwere Blutung - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	372
Tabelle 4-143: Endpunkt: Klinisch relevante nicht schwere Blutung - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	387
Tabelle 4-144: Kombinationsendpunkt: Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	397
Tabelle 4-145: Kombinationsendpunkt: Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie) .....	408
Tabelle 4-146: Endpunkt: Kleinere Blutung - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	415
Tabelle 4-147: Endpunkt: Alle Blutungen - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	423
Tabelle 4-148: Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE) während des Gesamtzeitraums (einschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte) - in prädefinierten Subgruppen der Patienten (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	431
Tabelle 4-149: Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE) (ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte) - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	440

Tabelle 4-150: Endpunkt: Schwerwiegende UE (SUE) (einschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte) - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	448
Tabelle 4-151: Endpunkt: Schwerwiegende UE (SUE) (ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte) - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	459
Tabelle 4-152: Endpunkt: Therapieabbruch wegen UE (einschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte) - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	473
Tabelle 4-153: Endpunkt: Therapieabbruch wegen UE (ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte) - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	484
Tabelle 4-154: Endpunkt: Thrombozytopenie - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	495
Tabelle 4-155: Endpunkt: Akuter Myokardinfarkt - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	504
Tabelle 4-156: Endpunkt: Akuter Schlaganfall - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	513
Tabelle 4-157: Endpunkt: Neuropathische Ereignisse - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	525
Tabelle 4-158: Endpunkt: Erhöhte Leberwerte - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	545
Tabelle 4-159: Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie) .....	563
Tabelle 4-160: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	611
Tabelle 4-161: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	611
Tabelle 4-162: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	612
Tabelle 4-163: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	612
Tabelle 4-164: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	613
Tabelle 4-165: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	615
Tabelle 4-166: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	615
Tabelle 4-167: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	616
Tabelle 4-168: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen .....	618
Tabelle 4-169: Nutzen von Apixaban hinsichtlich aller patientenrelevanten Endpunkte (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie) .....	632

Tabelle 4-170: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	634
Tabelle 4-171 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AMPLIFY (CV185056)	663
Tabelle 4-172 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AMPLIFY-EXT (CV185057).....	678
Tabelle 4-173 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AMPLIFY (CV185056) .....	690
Tabelle 4-174 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AMPLIFY-EXT (CV185057) .....	725
Tabelle 4-A: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Apixaban .....	27
Tabelle 4- B: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der AMPLIFY (CV185056) Studie während des Gesamtzeitraums.....	31
Tabelle 4-C: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Apixaban .....	44
Tabelle 4-D: Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Apixaban .....	57
Tabelle 4-E: Darstellung der Ergebnisse nach den vier Zeiträumen.....	64
Tabelle 4-F: Subgruppen der AMPLIFY (CV185056) Studie.....	68
Tabelle 4-G: Subgruppen der AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie .....	72
Tabelle 4-H: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der AMPLIFY (CV185056) Studie während des Gesamtzeitraums.....	584
Tabelle 4-I: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie.....	600
Tabelle 4-J: Übersicht der Ergebnisse zum Nachweis des Zusatznutzens von Apixaban .....	623

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
Abbildung 2: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ .....	262
Abbildung 3: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ .....	263
Abbildung 4: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ .....	264
Abbildung 5: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ .....	265
Abbildung 6: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“ .....	282
Abbildung 7: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“ .....	283
Abbildung 8: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“ .....	284
Abbildung 9: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“ .....	285
Abbildung 10: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Gewicht“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“ .....	286
Abbildung 11: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Gewicht“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“ .....	287
Abbildung 12: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität“ .....	305
Abbildung 13: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität“ .....	306
Abbildung 14: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität“ .....	307
Abbildung 15: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität“ .....	308
Abbildung 16: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Alter I“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität“ .....	309
Abbildung 17: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Alter I“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität“ .....	310
Abbildung 18: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Gewicht“ des Endpunkts „Gesamtmortalität“ .....	321



Abbildung 19: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Gewicht“ des Endpunkts „Gesamt mortalität“ .....	322
Abbildung 20: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Symptomatische nicht-tödliche TVT“ .....	349
Abbildung 21: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Symptomatische nicht-tödliche TVT“ (Variante 1).....	350
Abbildung 22: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Symptomatische nicht-tödliche TVT“ (Variante 2).....	351
Abbildung 23: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Symptomatische nicht-tödliche LE“ .....	361
Abbildung 24: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Symptomatische nicht-tödliche LE“ .....	362
Abbildung 25: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Gewicht“ des Endpunkts „Symptomatische nicht-tödliche LE“ .....	364
Abbildung 26: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Gewicht“ des Endpunkts „Symptomatische nicht-tödliche LE“ (Variante 1) .....	365
Abbildung 27: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Gewicht“ des Endpunkts „Symptomatische nicht-tödliche LE“ (Variante 2) .....	366
Abbildung 28: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) II“ des Endpunkts „Symptomatische nicht-tödliche LE“ (Teil 1).....	367
Abbildung 29: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) II“ des Endpunkts „Symptomatische nicht-tödliche LE“ (Teil 2).....	368
Abbildung 30: Gepoolte Analyse der Subgruppen „BMI (Body Mass Index) II“ des Endpunkts „Symptomatische nicht-tödliche LE“ .....	369
Abbildung 31: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der TVT“ des Endpunkts „Symptomatische nicht-tödliche LE“ .....	370
Abbildung 32: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der TVT“ des Endpunkts „Symptomatische nicht-tödliche LE“ .....	371
Abbildung 33: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der TVT“ des Endpunkts „Schwere Blutung“ .....	380
Abbildung 34: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der TVT“ des Endpunkts „Schwere Blutung“ (Variante 1) .....	381
Abbildung 35: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der TVT“ des Endpunkts „Schwere Blutung“ (Variante 2) .....	382
Abbildung 36: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Geografische Region“ des Endpunkts „Schwere Blutung“ (Teil 1) .....	383
Abbildung 37: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Geografische Region“ des Endpunkts „Schwere Blutung“ (Teil 2) .....	384
Abbildung 38: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Geografische Region“ des Endpunkts „Schwere Blutung“ (Teil 3) .....	385

Abbildung 39: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Geografische Region“ des Endpunkts „Schwere Blutung“.....	386
Abbildung 40: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Klinisch relevante nicht schwere Blutung“ .....	395
Abbildung 41: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Klinisch relevante nicht schwere Blutung“ .....	396
Abbildung 42: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“ .....	405
Abbildung 43: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“ .....	406
Abbildung 44: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Schwerwiegende UE (SUE) (einschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)“ .....	457
Abbildung 45: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Schwerwiegende UE (SUE) (einschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)“ .....	458
Abbildung 46: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Schwerwiegende UE (SUE) (ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)“ .....	468
Abbildung 47: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Schwerwiegende UE (SUE) (ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)“ .....	469
Abbildung 48: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Schwerwiegende UE (SUE) (ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)“ .....	470
Abbildung 49: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Schwerwiegende UE (SUE) (ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)“ (Variante 1).....	471
Abbildung 50: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Schwerwiegende UE (SUE) (ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)“ (Variante 2).....	472
Abbildung 51: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)“ des Endpunkts „Therapieabbruch wegen UE (einschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)“ .....	482
Abbildung 52: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)“ des Endpunkts „Therapieabbruch wegen UE (einschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)“ .....	483
Abbildung 53: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)“ des Endpunkts „Therapieabbruch wegen UE (ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)“ .....	493

Abbildung 54: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)“ des Endpunkts „Therapieabbruch wegen UE (ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)“ .....	494
Abbildung 55: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“ des Endpunkts „Akuter Schlaganfall“ (Teil 1) .....	522
Abbildung 56: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“ des Endpunkts „Akuter Schlaganfall“ (Teil 2) .....	523
Abbildung 57: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“ des Endpunkts „Akuter Schlaganfall“ .	524
Abbildung 58: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Neuropathische Ereignisse“ .....	534
Abbildung 59: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Neuropathische Ereignisse“ .....	535
Abbildung 60: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“ des Endpunkts „Neuropathische Ereignisse“ (Teil 1) .....	536
Abbildung 61: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“ des Endpunkts „Neuropathische Ereignisse“ (Teil 2) .....	537
Abbildung 62: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“ des Endpunkts „Neuropathische Ereignisse“ nach dem ersten Poolen (Variante 1) .....	539
Abbildung 63: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“ des Endpunkts „Neuropathische Ereignisse“ nach dem ersten Poolen (Variante 2) .....	541
Abbildung 64: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“ des Endpunkts „Neuropathische Ereignisse“ nach dem ersten Poolen (Variante 3) .....	542
Abbildung 65: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“ des Endpunkts „Neuropathische Ereignisse“ (Variante 1) .....	543
Abbildung 66: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“ des Endpunkts „Neuropathische Ereignisse“ (Variante 2) .....	544
Abbildung 67: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Ethnie“ des Endpunkts „Erhöhte Leberwerte“ (Teil 1) .....	554
Abbildung 68: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Ethnie“ des Endpunkts „Erhöhte Leberwerte“ (Teil 2) .....	555
Abbildung 69: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Ethnie“ des Endpunkts „Erhöhte Leberwerte“ nach dem ersten Poolen (Variante 1) .....	557

Abbildung 70: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Ethnie“ des Endpunkts „Erhöhte Leberwerte“ nach dem ersten Poolen (Variante 2) .....	559
Abbildung 71: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Ethnie“ des Endpunkts „Erhöhte Leberwerte“ nach dem ersten Poolen (Variante 3) .....	560
Abbildung 72: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Ethnie“ des Endpunkts „Erhöhte Leberwerte“ (Variante 1) .....	561
Abbildung 73: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Ethnie“ des Endpunkts „Erhöhte Leberwerte“ (Variante 2) .....	562
Abbildung 74: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ .....	572
Abbildung 75: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ .....	573
Abbildung 76: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ .....	574
Abbildung 77: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ (Variante 1) .....	575
Abbildung 78: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ (Variante 2) .....	576
Abbildung 79: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) II“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ (Teil 1) .....	577
Abbildung 80: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) II“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ (Teil 2) .....	578
Abbildung 81: Gepoolte Analyse der Subgruppen „BMI (Body Mass Index) II“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ .....	579
Abbildung 82: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der TVT“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ .....	580
Abbildung 83: Gepoolte Analyse der Subgruppen „Anatomisches Ausmaß der TVT“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ .....	581
Abbildung 84: Zusammengefasste Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Kategorie „Mortalität“ aus der AMPLIFY (CV185056) Studie .....	588
Abbildung 85: Zusammengefasste Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Kategorien „Morbidität“, „Mortalität und Morbidität“ und „Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen“ aus der AMPLIFY (CV185056) Studie .....	591

Abbildung 86: Zusammengefasste Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Kategorien „Nebenwirkungen - Sicherheit“ aus der AMPLIFY (CV185056) Studie ..... 596

Abbildung 87: Zusammengefasste Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Kategorien „Nebenwirkungen – unerwünschte Ereignisse“ aus der AMPLIFY (CV185056) Studie ..... 597

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>		
AMPLIFY	Apixaban after the initial Management of PuLmonary embolIsm and deep vein thrombosis with First-line therapY		
AMPLIFY-EXT	Apixaban after the initial Management of PuLmonary embolIsm and deep vein thrombosis with First-line therapY – EXTended treatment.		
ACCP	American College of Chest Physicians		
ACS	Acute Coronary Syndrome – Akutes Koronarsyndrom		
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung		
ARR	Absolute Risikoreduktion		
AWMF	Arbeitsgemeinschaft Fachgesellschaften	Wissenschaftlicher	Medizinischer
BID	zweimal täglich		
BMG	Bundesministerium für Gesundheit		
BMI	Body Mass Index		
BMS	Bristol-Myers Squibb		
BV	Bioverfügbarkeit		
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use		
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel Test		
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials		
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products		
CRNM	Klinisch relevante nicht schwere Blutungen (Clinical relevant non major bleeding)		
d	Tag (Day)		
DDD	Daily Defined Dose (definierte Tagesdosis)		
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation		
EbM	Evidenzbasierte Medizin		
EG	Europäische Gemeinschaft		
EMA	European Medicinal Agency – Europäische Zulassungsagentur		
FDA	Food and Drug Administration		
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss		
GCP	Good Clinical Practice		
h	Stunde (hour)		
HIT	Heparininduzierte Thrombozytopenie		

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ICAC	Independent Central Adjustment Committee
ICH	International Conference on Harmonisation
INR	International Normalized Ratio (Prothrombinzeit)
IQR	Interquartil Range - Interquartilsabstand
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISTH Leitlinien	International Society on Thrombosis and Haemostasis - Leitlinien
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
KG	Körpergewicht
KI (95%)	95% Konfidenzintervall
LE	Lungenembolie
LN-Methode	Logarithmus-Methode
MTC	Mixed Treatment Comparison
n.a.	Nicht anwendbar
n.b.	Nicht bestimmbar
n.d.	Nicht durchgeführt
NMH	Niedermolekulares Heparin
NNT	Number needed to treat
n.s.	Nicht signifikant (in der Regel $p > 0,05$ )
PTS	Postthrombotisches Syndrom
OD	1mal täglich (once daily)
OP	Operation
QD	einmal täglich
PTS	Postthrombotisches Syndrom
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risiko Differenz
RR	Relatives Risiko
RRR	Relative Risikoreduktion
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Tgl.	Täglich
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTR	Zeit im therapeutischen Bereich (engl. time in therapeutic range)
TVT	Tiefe Venenthrombose
UE	Unerwünschtes Ereignis
UFH	Unfraktioniertes Heparin
US	United States – US-amerikanisch
VKA	Vitamin-K-Antagonist
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
VTE	Venöse Thromboembolien
WHO	World Health Organization
YTH	Yanagawa, Tango und Hiejima Test
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie



#### 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.

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**

Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen von Apixaban bei der Behandlung bei Erwachsenen mit tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE gegenüber der Kombination einer Initial-Behandlung mit niedermolekularen Heparinen (NMH) mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) in einem Zielbereich der International Normalized Ratio (INR) von 2,0 – 3,0?

##### **Intervention und Vergleichstherapie**

Als Intervention sind im vorliegenden Dossier eine Behandlung von TVT und LE sowie eine Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen mit Apixaban anzusehen.

Als Vergleichstherapie ist im vorliegenden Dossier eine Behandlung von TVT und LE sowie eine Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen mit dokumentierter TVT bzw. LE mit einer Kombination einer initialen, parenteralen Antikoagulation mit einem NMH in optimaler Dosierung und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE mit VKA in einem INR-Zielbereich von 2,0-3,0 anzusehen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010). Dies entspricht den Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden aus den prädefinierten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkten definiert (Tabelle 4-D) und in den identifizierten Studien überprüft:

- Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende venöse Thromboembolien (VTE) (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod
- Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität
- Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität
- Gesamtmortalität
- Kardiovaskuläre Mortalität
- VTE-bedingter Tod
- Symptomatische nicht-tödliche TVT
- Symptomatische nicht-tödliche LE
- Schwere Blutung

- Klinisch relevante nicht schwere Blutung
- Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung
- Kleinere Blutung
- Alle Blutungen
- Unerwünschte Ereignisse (UE)<sup>1</sup>
- Schwerwiegende UE (SUE)<sup>1</sup>
- Therapieabbruch wegen UE<sup>1</sup>
- Thrombozytopenie
- Akuter Myokardinfarkt
- Akuter Schlaganfall
- Neuropathische Ereignisse
- Erhöhte Leberwerte
- Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse

### Datenquellen

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

Es konnten anhand der unten dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien für Apixaban eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, triple-dummy, Phase III, Parallelgruppen Vergleichsstudie bei Erwachsenen mit akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter symptomatischer LE über den Zeitraum von sechs Monaten identifiziert werden: **AMPLIFY (CV185056) (Pfizer 2013a)**.

Der Vergleichsarm enthielt eine Kombination aus Enoxaparin/Warfarin und entspricht damit den Anforderungen an die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). Somit ist ein direkter Vergleich von Apixaban mit der ZVT über die AMPLIFY Studie möglich.

---

<sup>1</sup> Diese Endpunkte werden zusätzlich auch ohne die Kategorien an unerwünschten Wirkungen dargestellt, die bereits einzeln als Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte dargestellt wurden.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Tabelle 4-A: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Apixaban

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patienten (P)	E1	Erwachsene zur Behandlung der tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie bzw. zur Rezidivprophylaxe bei Zustand nach einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie	A1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit elektiver Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation zur Prävention venöser Thromboembolien</li> <li>• Prävention von Schlaganfällen und systemischer Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren</li> <li>• Weitere, andere Indikation</li> <li>• Patienten unter 18 Jahre</li> <li>• Keine präklinische Studie</li> <li>• Gesunde Personen</li> </ul>
Intervention (I)	E2	Prüflintervention: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban in der Dosierung 2mal täglich 10 mg in den ersten sieben Tagen und danach 2mal täglich 5 mg.</li> <li>• Apixaban in der Dosierung 2mal täglich 2,5 mg nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung</li> </ul>	A2	Apixaban in einer anderen Dosierung
Kontrollgruppe (C)	E3	Vergleichsintervention: Kombination von Initialbehandlung mit einem niedermolekularen Heparin und parallel beginnender Sekundärprophylaxe mit einem Vitamin-K-Antagonisten in zulassungskonformer Dosierung	A3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Vergleichsintervention</li> <li>• Nicht in zulassungskonformer Dosierung</li> </ul>
Endpunkte (O)	E4	Mindestens <b>einer</b> der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod</li> <li>• Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität</li> <li>• Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität</li> <li>• Gesamtmortalität</li> <li>• Kardiovaskuläre Mortalität</li> <li>• VTE-bedingter Tod</li> </ul>	A4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur Surrogatendpunkte verfügbar</li> <li>• Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte verfügbar</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatische nicht-tödliche TVT</li> <li>• Symptomatische nicht-tödliche LE</li> <li>• Schwere Blutung</li> <li>• Klinisch relevante nicht schwere Blutung</li> <li>• Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung</li> <li>• Kleinere Blutung</li> <li>• Alle Blutungen</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse (UE)<sup>1</sup></li> <li>• Schwerwiegende UE (SUE)<sup>1</sup></li> <li>• Therapieabbruch wegen UE<sup>1</sup></li> <li>• Thrombozytopenie</li> <li>• Akuter Myokardinfarkt</li> <li>• Akuter Schlaganfall</li> <li>• Neuropathische Ereignisse</li> <li>• Erhöhte Leberwerte</li> <li>• Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse</li> </ul>		
Studientyp	E5	Abgeschlossene, doppelblinde RCTs, Meta-Analysen doppelblinder RCTs oder systematische Übersichtsarbeiten zu doppelblinden RCTs	A5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine doppelblinde RCT</li> <li>• Studie nicht abgeschlossen</li> </ul>
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	
Publikationstyp	E7	Vollpublikation zur Studie verfügbar oder Konferenzpublikation und Studienbericht verfügbar	A7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein Studienbericht verfügbar, wenn keine Vollpublikation vorliegt</li> <li>• Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation</li> </ul>
Sprache	E8	Deutsch, Englisch	A8	Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch
<p>VTE = venöse Thromboembolien, TVT = tiefe Venenthrombose, LE = Lungenembolie, UE = Unerwünschtes Ereignis, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, RCT = randomisierte kontrollierte Studie</p> <p><sup>1</sup>Diese Endpunkte werden zusätzlich auch ohne die Kategorien an unerwünschten Wirkungen dargestellt, die bereits einzeln als Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte dargestellt wurden.</p>				

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

Zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene wurden folgende Kategorien gemäß IQWiG herangezogen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013):

- *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 (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013).

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 (European Medicines Agency (EMA) 2001). 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 (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011).

Bei der Ableitung eines Nutzenbelegs aus einer Studie wurden neben der Größe der betreffenden Studie folgende Aspekte (European Medicines Agency (EMA) 2001) 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.

Die beschriebenen Kriterien wurden auf die oben aufgeführten Endpunkte angewendet.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Der medizinische Zusatznutzen von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin wurde bei Erwachsenen mit einem nicht provozierten (*unprovoked*) Ereignis (TVT/LE) oder mit einem provozierten Ereignis (*provoked*, z.B. nach einer Operation) und einem zusätzlichen Risikofaktor (aufgeführt im Abschnitt 4.2.5.2) in einer hochwertigen AMPLIFY (CV185056) Studie mit ausreichend hoher Fallzahl und konsistenten Ergebnissen für die patientenrelevanten Endpunkte geprüft. Die Kriterien des CHMP für einen ausreichenden Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit durch eine einzelne pivotale Studie sind erfüllt.

Apixaban zeigte für alle auf Blutungsereignisse bezogenen Endpunkte, die zur Kategorie „Nebenwirkungen“ gehören, eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin. Dabei wurde ein **beträchtlicher** Zusatznutzen für alle auf Blutungsereignisse bezogenen Endpunkte nachgewiesen. Aufgrund der Ergebnissicherheit ist der Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

Das Ergebnis in Bezug auf die Reduktion von Blutungen erfolgte dabei ohne gleichzeitige Einschränkungen auf Seiten der Wirksamkeit: Für die Kombinationsendpunkte „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“, „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“ und „Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität“, die zur Kategorie „Mortalität und Morbidität“ gehören, war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin statistisch nicht signifikant. Dabei wurde für den primären Wirksamkeitsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ eine Nicht-Unterlegenheit nachgewiesen. Die Einzelkomponenten dieser drei Kombinationsendpunkte sind mit Ausnahme von „Symptomatische nicht-tödliche LE“ gleichgerichtet und erreichen auch einzeln keine statistische Signifikanz.

Die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens als „beträchtlich“ basiert darüber hinaus auf dem übergreifenden Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ (RR: 0,62 [95%- KI: 0,47; 0,83]), der die Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen umfasst. Dieser Kombinationsendpunkt enthält den primären Wirksamkeitsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ und den primären Sicherheitsendpunkt „Schwere Blutung“.

Für unerwünschte Ereignisse zeigte Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin einen geringen Zusatznutzen, während für „Schwerwiegende UE“ und „Therapieabbruch wegen UE“ keine statistisch signifikanten Unterschiede von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin nachgewiesen und somit kein Zusatznutzen belegt werden konnte. Das gleich gilt auch für die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interessen mit der Ausnahme „Erhöhte Leberwerte“, bei dem Apixaban einen beträchtlichen Zusatznutzen im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin zeigte.

Die Ergebnisse der AMPLIFY (CV185056) Studie zum Nachweis des Zusatznutzens sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 4- B: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der AMPLIFY (CV185056) Studie während des Gesamtzeitraums

Kategorie ...Endpunkte	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin  RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Mortalität und Morbidität</b>					
Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod	2609	59 (2,3)	2635	71 (2,7)	0,84 [0,60; 1,18] p <sub>1</sub> <0,0001 p <sub>2</sub> =0,3128
Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität	2609	84 (3,2)	2635	104 (4,0)	0,82 [0,61; 1,08] p=0,1554
Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität	2609	61 (2,3)	2635	77 (2,9)	0,80 [0,57; 1,11] p=0,1848
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	2609	41 (1,6)	2635	52 (2,0)	0,79 [0,53; 1,19] p=0,2657
Kardiovaskuläre Mortalität	2608	15 (0,6)	2630	23 (0,9)	0,65 [0,34; 1,25] p=0,1959
VTE-bedingter Tod	2608	12 (0,5)	2630	16 (0,6)	0,75 [0,36; 1,59] p=0,4539



Kategorie ...Endpunkte	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Morbidität</b>					
Symptomatische nicht-tödliche TVT	2608	22 (0,8)	2633	35 (1,3)	0,63 [0,37; 1,08] p=0,0901
Symptomatische nicht-tödliche LE	2606	27 (1,0)	2632	25 (1,0)	1,09 [0,64; 1,88] p=0,7463
<b>Nebenwirkungen</b>					
Schwere Blutung	2676	15 (0,6)	2689	49 (1,8)	0,31 [0,17; 0,55] p<0,0001
Klinisch relevante nicht schwere Blutung	2676	103 (3,9)	2689	215 (8,0)	0,48 [0,38; 0,60] p<0,0001
Kombinationsendpunkt: Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung	2676	115 (4,3)	2689	261 (9,7)	0,44 [0,36; 0,55] p<0,0001
Kleinere Blutung	2676	313 (11,7)	2689	505 (18,8)	0,62 [0,54; 0,70] p<0,0001
Alle Blutungen	2676	402 (15,0)	2689	676 (25,1)	0,59 [0,53; 0,66] p<0,0001
Unerwünschte Ereignisse (UE) (einschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)	2676	1795 (67,1)	2689	1923 (71,5)	0,94 [0,90; 0,97] p=0,0002
Unerwünschte Ereignisse (UE) (ausschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)	2676	1713 (64,0)	2689	1787 (66,5)	0,96 [0,92; 1,00] p=0,0417
Schwerwiegende UE (SUE) (einschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)	2676	417 (15,6)	2689	410 (15,2)	1,02 [0,90; 1,15] p=0,7795
Schwerwiegende UE (SUE) (ausschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)	2676	343 (12,8)	2689	308 (11,5)	1,11 [0,96; 1,29] p=0,1413

Kategorie ...Endpunkte	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
Therapieabbruch wegen UE (einschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)	2676	162 (6,1)	2689	199 (7,4)	0,82 [0,67; 1,00] p=0,0469
Therapieabbruch wegen UE (ausschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)	2676	109 (4,1)	2689	113 (4,2)	0,97 [0,74; 1,25] p=0,7964
Thrombozytopenie (nicht adjudiziertes unerwünschtes Ereignis)	2676	24 (0,9)	2689	13 (0,5)	1,85 [0,94; 3,62] p=0,0683
Akuter Myokardinfarkt (nicht adjudiziertes unerwünschtes Ereignis)	2676	7 (0,3)	2689	6 (0,2)	1,18 [0,40; 3,51] p=0,7677
Akuter Schlaganfall (nicht adjudiziertes unerwünschtes Ereignis)	2676	15 (0,6)	2689	13 (0,5)	1,17 [0,56; 2,46] p=0,6706
Neuropathische Ereignisse	2676	70 (2,6)	2689	85 (3,2)	0,82 [0,60; 1,12] p=0,2171
Erhöhte Leberwerte	2676	162 (6,1)	2689	308 (11,5)	0,53 [0,44; 0,63] p<0,0001
<b>Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen</b>					
Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse	2610	73 (2,8)	2635	118 (4,5)	0,62 [0,47; 0,83] p=0,0011
<sup>a</sup> Die angegebenen p-Werte ( $p_1$ bzw. $p_2$ ) für den Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ beziehen sich jeweils auf den einseitigen Test ( $\alpha = 0,025$ ) auf Nicht-Unterlegenheit und auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) auf Überlegenheit von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.					

Bei der Bewertung der Subgruppenanalysen ist zu berücksichtigen, dass die hohe Anzahl von 418 Analysen ohne Adjustierung für multiples Testen erwartungsgemäß auch zu falsch positiven Ergebnissen bei den Subgruppen führt. Ein Interaktionstest zum Niveau Alpha = 0,2 bedeutet, dass eine 20%ige Wahrscheinlichkeit besteht, die Nullhypothese ( $H_0$ : Es existiert kein Unterschied zwischen den Subgruppen) fälschlicherweise abzulehnen. Dies bedeutet bei

418 durchgeführten Interaktionstests, dass ca. 84 falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind. Ein Interaktionstest zum Niveau  $\alpha = 0,05$  bedeutet, dass eine 5%ige Wahrscheinlichkeit besteht, die Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen. Dies bedeutet bei 418 durchgeführten Interaktionstest, dass ca. 21 falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind.

Die gefundenen Unterschiede zwischen den Subgruppen werden aus diesem Grund ausschließlich zufällig angesehen und bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

Insgesamt konnten konsistente Ergebnisse in den durchgeführten Analysen (Abschnitt 4.3.1.3.2) über die Subgruppen hinweg und allenfalls Hinweise auf Effektmodifikation gezeigt werden. Die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien werden daher basierend auf der Gesamtpopulation interpretiert.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Es ergibt sich für Apixaban ein Beleg für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin auf Basis der Kategorie „*Verringerung der Nebenwirkungen*“. Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der AMPLIFY (CV185056) Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nach den Kriterien der AM-NutzenV (Bundesministerium für Gesundheit 2014) als **beträchtlich** einzustufen, da eine im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens erreicht wird. Dieser beträchtliche Zusatznutzen erstreckt sich dabei auf der für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung, der relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und der bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Im Einzelnen konnte für die Kategorie „*Verringerung von Nebenwirkungen*“ ein Zusatznutzennachweis von **beträchtlichem** Ausmaß dargestellt werden. Für die Kategorien „*Verlängerung des Überlebens*“ und „*Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer*“ konnte kein Zusatznutzen von Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin nachgewiesen werden. Im hierarchischen Testverfahren konnte belegt werden, dass Apixaban der ZVT Enoxaparin/Warfarin im primären Studienendpunkt nicht unterlegen ist. Die Kategorie „*Verbesserung der Lebensqualität*“ ist nicht besetzt, so dass für diesen Bereich keine Aussagen über den Zusatznutzen getroffen werden können. Der Kombinationsendpunkt „*Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse*“, der die wesentlichsten Therapieziele der Behandlung einer TVT oder LE sowie einer Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE in sich vereinigt, belegt einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin.

In der Zusammenschau werden daher Ausmaß und Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens von Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin in der Behandlung der TVT und LE sowie der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen als Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gewertet.

## 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

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d.h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

*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 „Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen“ (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a, 2014b).

In diesem Dossier soll folgende Frage beantwortet werden:

Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen von Apixaban bei der Behandlung Erwachsener mit tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE gegenüber der Kombination einer Initial-Behandlung mit niedermolekularen Heparinen und der parallel eingeleiteten Sekundär-Prophylaxe rezidivierender TVT bzw. LE mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) in einem Zielbereich der International Normalized Ratio (INR) von 2,0 – 3,0?

Für den Einschluss relevanter Studien wurden folgende Kriterien ausgewählt:

### **Intervention**

Als Intervention sind im vorliegenden Dossier eine Behandlung von TVT und LE sowie eine Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen mit Apixaban anzusehen.

### **Patientenpopulation**

In die Bewertung wurden Studien mit erwachsenen Männern und Frauen (Alter  $\geq 18$  Jahre) mit TVT bzw. LE eingeschlossen, die eine Behandlung von TVT und LE sowie eine Rezidivprophylaxe bei Zustand nach TVT und LE benötigen und keine Kontraindikationen gegen Apixaban oder einem NMH (Enoxaparin) bzw. einen VKA (Warfarin) aufwiesen. Im Folgenden sind die Kontraindikationen gemäß aktueller Fachinformation für den Einsatz von Clexane<sup>®</sup> (Wirkstoff Enoxaparin) (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013a, 2013b), Coumadin<sup>®</sup> (Wirkstoff Warfarin) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014) und Eliquis (Wirkstoff Apixaban) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a, 2014b) aufgeführt.

Kontraindikationen für Enoxaparin (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013a):

„

- Überempfindlichkeit gegen Enoxaparin-Natrium, Heparin oder Heparin-Abkömmlinge, einschließlich anderer niedermolekularer Heparine,
- kürzlich zurückliegenden (z. B. innerhalb der letzten sechs Wochen vor der Behandlung) Verletzungen oder Operationen am Zentralnervensystem oder am Auge am Auge oder Ohr,
- kürzlich (z.B. innerhalb der letzten 30 Tage vor der Behandlung) zurückliegender, klinisch relevanter Blutung (z. B. gastrointestinaler Blutung, makroskopisch sichtbarer Urogenitalblutung oder sonstiger anomaler Blutung),
- weniger als sechs Monate zurückliegendem oder akutem (oder Verdacht auf) hämorrhagischen Schlaganfall oder anderen intrakraniellen Blutungen,
- akuter oder anamnestisch bekannter, intrakranieller Erkrankung (Neoplasma, arteriovenöse Malformation, Aneurysma),
- klinisch relevanten Gerinnungsstörungen (hämorrhagische Diathese – auch in der Anamnese, Mangel an Gerinnungsfaktoren, Thrombozytopenie),
- Magen- oder Darmulzera,
- Abortus imminens,
- schweren Leber- oder Pankreaserkrankungen,
- unkontrollierbarer schwerer Hypertonie,
- Endokarditis,

- aktueller oder aus der Anamnese bekannter, allergisch bedingter Thrombozytopenie (HIT-Typ II) auf Heparin,
- Verdacht auf vaskuläre Retinopathie, Glaskörperblutungen oder anderen intraokularen Blutungen.“ (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013a)

Kontraindikationen für Warfarin (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014):

”

- 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 Arzneimitteleinnahme 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.“ (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014)

Kontraindikationen für Apixaban (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a, 2014b):

„

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der [...] sonstigen Bestandteile.
- Akute, klinisch relevante Blutung.
- Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind [...].
- Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst 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 [...] oder wenn unfraktioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten [...].“ (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a, 2014b)

### **Vergleichstherapie**

Als Vergleichstherapie ist im vorliegenden Dossier zur Behandlung von TVT und LE sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen mit dokumentierter TVT bzw. LE eine Kombination einer initialen, parenteralen Antikoagulation mit einem NMH in optimaler Dosierung und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe mit VKA in einem INR-Zielbereich von 2,0-3,0 anzusehen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010).

Es sollte dabei berücksichtigt werden, dass die Vergleichstherapie in der Erläuterung des G-BA in eine initiale Antikoagulationstherapie und eine parallel eingeleitete



Sekundärprophylaxe unterteilt wurde, diese beide Phasen aber im klinischen Alltag nicht von einander getrennt betrachtet werden sollten. Die Medikation in der initialen Phase und die Medikation in der längerfristigen Sekundärprophylaxe werden im klinischen Alltag auf einander abgestimmt und gehen beim Erreichen eines therapeutisch relevanten INR-Zielbereichs von 2,0-3,0 für VKA ineinander über. Dieser Übergang ist nur für die Kombination aus NMH in der initialen Phase und VKA in der längerfristigen Sekundärprophylaxe relevant. Die Notwendigkeit, die Behandlung in zwei Phasen zu trennen und beiden Phasen unterschiedliche Medikamenten zuzuordnen, findet sich auch in der AWMF-Leitlinie wieder und begründet sich auf den unterschiedlichen pharmakodynamischen Eigenschaften von NMH und VKA:

- Die NMH wirken sehr schnell und werden daher sofort als akute Behandlung zur Verhinderung eines postthrombotischen Syndroms gemäß der Leitlinie begonnen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010). Diese Behandlung soll so lange fortgeführt werden, bis eine  $INR > 2,0$  erreicht wird, mindestens aber fünf Tage (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010). Die Wirkung der oral gegebenen VKA tritt mit Verzögerung ein.
- Gemäß der Leitlinie soll die Sekundärprophylaxe mit VKA parallel zur initialen Antikoagulation mit NMH bereits am ersten Tag stattfinden, sofern keine invasiven diagnostischen oder therapeutischen Verfahren geplant sind (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010), mit dem Ziel, die körpereigenen Thrombolyse und damit die Rekanalisation der thrombotisch verschlossenen Venen zu fördern und das Rezidiv der VTE zu verhindern.

Aus den oben beschriebenen Gründen kann die gesamte Kombination von NMH und VKA als Vergleichstherapie betrachtet werden. Eine separate Betrachtung der beiden Phasen (initiale Antikoagulationstherapie, parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe) ist nicht zielführend. Bei Apixaban werden in der vorliegenden Indikation die unterschiedlichen therapeutischen Ziele in der initialen Phase und in der längerfristigen Sekundärprophylaxe über eine Dosisanpassung berücksichtigt. Initial wird Apixaban in den ersten sieben Tagen mit 10 mg BID dosiert, gefolgt von Apixaban in einer Dosierung von 5 mg BID für den Zeitraum der längerfristigen Sekundärprophylaxe.

Laut Leitlinie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010) muss für die Sekundärprophylaxe nach etwa drei bis sechs Monaten geprüft werden, ob diese als verlängerte Sekundärprophylaxe fortgeführt werden soll. Dazu ist eine patientenindividuelle Risiko-Nutzen-Abwägung erforderlich. Diese Abwägung berücksichtigt einerseits das Risiko für ein Rezidiv, andererseits das Risiko für Blutungen. Ausschlaggebend für diesen Passus der Leitlinien sind das inhärent hohe Blutungsrisiko und der enge therapeutische Korridor von VKA.

## Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden aus den prädefinierten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkten definiert (Tabelle 4-D) und in den identifizierten Studien überprüft:

- Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht tödliche TVT oder nicht tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod
- Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität
- Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität
- Gesamtmortalität
- Kardiovaskuläre Mortalität
- VTE-bedingter Tod
- Symptomatische nicht-tödliche TVT
- Symptomatische nicht-tödliche LE
- Schwere Blutung
- Klinisch relevante nicht schwere Blutung
- Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung
- Kleinere Blutung
- Alle Blutungen
- Unerwünschte Ereignisse (UE)<sup>2</sup>
- Schwerwiegende UE (SUE)<sup>2</sup>
- Therapieabbruch wegen UE<sup>2</sup>
- Thrombozytopenie
- Akuter Myokardinfarkt
- Akuter Schlaganfall
- Neuropathische Ereignisse
- Erhöhte Leberwerte
- Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse

---

<sup>2</sup> Diese Endpunkte werden zusätzlich auch ohne die Kategorien an unerwünschten Wirkungen dargestellt, die bereits einzeln als Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte dargestellt wurden.

Die Beschreibung der Patientenrelevanz der genannten Endpunkte erfolgt in Abschnitt 4.2.5.2.

### **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. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*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-C.

#### **Patientenpopulation (E1)**

Es wurden gemäß der Zulassung von Apixaban (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a, 2014b) Erwachsene zur Behandlung der TVT oder LE und zur Rezidivprophylaxe bei Zustand nach einer TVT oder LE eingeschlossen.

#### **Intervention und Vergleichstherapie (E2 und E3)**

Als Intervention ist in diesem Dossier die Behandlung und Rezidivprophylaxe einer TVT oder LE mit Apixaban in der zugelassenen Dosierung anzusehen. Als Vergleichstherapie ist in diesem Dossier die Behandlung und Rezidivprophylaxe einer TVT oder LE mit einer initialen Antikoagulation mit Enoxaparin (einem NMH) und die parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe mit Warfarin (einem VKA) in einem INR-Zielbereich von 2,0 bis 3,0 anzusehen.

**Endpunkte (E4)**

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

**Studientypen (E5)**

Es wurden ausschließlich methodisch hochwertige, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte klinische Studien (RCTs) berücksichtigt oder darauf beruhende Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten. 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 (E6)**

Bei der Behandlung der tiefen Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) und der Rezidivprophylaxe bei Zustand nach einer Thrombose oder Lungenembolie geben die Leitlinien keine festen Vorgaben bezüglich der Behandlungsdauer vor (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010). Die Leitlinie empfiehlt eine Sekundärprophylaxe für drei bis sechs Monate und nach einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung gegebenenfalls darüber hinausgehende verlängerte Sekundärprophylaxe, die unter bestimmten Umständen unbegrenzt fortgesetzt werden soll (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010). Deshalb wurde bezüglich der Studiendauer keine Einschränkung vorgenommen.

**Publikationstyp (E7)**

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.

**Sprache (E8)**

Es wurden nur Publikationen berücksichtigt, die in deutscher oder englischer Sprache vorlagen.

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

Tabelle 4-C: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Apixaban

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patienten (P)	E1	Erwachsene zur Behandlung der tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie bzw. zur Rezidivprophylaxe bei Zustand nach einer Thrombose oder Lungenembolie	A1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit elektiver Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation zur Prävention venöser Thromboembolien</li> <li>• Prävention von Schlaganfällen und systemischer Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren</li> <li>• Weitere, andere Indikation</li> <li>• Patienten unter 18 Jahre</li> <li>• Keine präklinische Studie</li> <li>• Gesunde Personen</li> </ul>
Intervention (I)	E2	Prüfintervention: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban in der Dosierung 2mal täglich 10 mg in den ersten sieben Tagen und danach 2mal täglich 5 mg.</li> <li>• Apixaban in der Dosierung 2mal täglich 2,5 mg nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung</li> </ul>	A2	Apixaban in einer anderen Dosierung
Kontrollgruppe (C)	E3	Vergleichsintervention: Kombination von Initialbehandlung mit einem nieder-molekularen Heparin und parallel beginnender Sekundärprophylaxe mit einem Vitamin-K-Antagonisten in zulassungskonformer Dosierung	A3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Vergleichsintervention</li> <li>• Nicht in zulassungskonformer Dosierung</li> </ul>

Endpunkte (O)	E4	<p>Mindestens <b>einer</b> der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod</li> <li>• Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität</li> <li>• Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität</li> <li>• Gesamtmortalität</li> <li>• Kardiovaskuläre Mortalität</li> <li>• VTE-bedingter Tod</li> <li>• Symptomatische nicht-tödliche TVT</li> <li>• Symptomatische nicht-tödliche LE</li> <li>• Schwere Blutung</li> <li>• Klinisch relevante nicht schwere Blutung</li> <li>• Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung</li> <li>• Kleinere Blutung</li> <li>• Alle Blutungen</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse (UE)<sup>1</sup></li> <li>• Schwerwiegende UE (SUE)<sup>1</sup></li> <li>• Therapieabbruch wegen UE<sup>1</sup></li> <li>• Thrombozytopenie</li> <li>• Akuter Myokardinfarkt</li> <li>• Akuter Schlaganfall</li> <li>• Neuropathische Ereignisse</li> <li>• Erhöhte Leberwerte</li> <li>• Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse</li> </ul>	A4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur Surrogatendpunkte verfügbar</li> <li>• Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte verfügbar</li> </ul>
Studientyp	E5	Abgeschlossene, doppelblinde RCTs, Meta-Analysen doppelblinder RCTs oder systematische Übersichtsarbeiten zu doppelblinden RCTs	A5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine doppelblinde RCT</li> <li>• Studie nicht abgeschlossen</li> </ul>
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	
Publikationstyp	E7	Vollpublikation zur Studie verfügbar oder Konferenzpublikation und Studienbericht verfügbar	A7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein Studienbericht verfügbar, wenn keine Vollpublikation vorliegt</li> <li>• Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation</li> </ul>
Sprache	E8	Deutsch, Englisch	A8	Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch
<p><sup>1</sup> Diese Endpunkte werden zusätzlich auch ohne die Kategorien an unerwünschten Wirkungen dargestellt, die bereits einzeln als Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte dargestellt wurden.  VTE = venöse Thromboembolien, TVT = tiefe Venenthrombose, LE = Lungenembolie, UE = Unerwünschtes Ereignis, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, RCT = randomisierte kontrollierte Studie</p>				

### 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 erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ 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. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Es wurde eine Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Apixaban im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt.

Die Suche erfolgte am 08.07.2014 in den Literaturdatenbanken MEDLINE, EMBASE sowie in den Cochrane Datenbanken (Cochrane Register of Controlled Trials und Cochrane Database of Systematic Reviews). Recherchiert wurde nach relevanten Primär- und Sekundärpublikationen, die RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Apixaban beschreiben bzw. auf diese verweisen.

Die an die jeweilige Datenbank angepasste Suchstrategie setzte sich aus einer Kombination von Suchwortblöcken zur Indikation, der Intervention und des Studientyps zusammen. Für die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien wurden validierte Filter (Wong et al. 2006) verwendet. Eine zeitliche Einschränkung erfolgte nicht und es wurden Publikationen in deutscher sowie englischer Sprache berücksichtigt.

Eine detaillierte Auflistung aller Suchstrategien bzw. Suchbegriffe findet sich in Anhang 4-A.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search



Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Die Suche in Studienregistern nach Studien des zu bewertenden Arzneimittels Apixaban erfolgte am 07.07.2014 in den Studienregistern [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>) und dem EU Clinical Trials Register (<http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>) sowie am 08.07.2014 im Studienregister PharmNet.Bund ([www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de)). Es erfolgte die Anpassung der Suchstrategien an die Eingabemöglichkeiten der durchsuchten Plattformen. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Für die Identifikation der relevanten Studien wurden die in Tabelle 4-C dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen.

#### **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 Bewertung der resultierenden Publikationen erfolgte zunächst auf Titel-/Abstract-Ebene und auf Volltextebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-C). Die Bewertung wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen, wobei eventuelle Abweichungen der Bewertung durch Diskussion in einen Konsens aufgelöst wurden.

#### 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-F):

##### 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 der behandelnden Personen
- 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 der Verzerrungsaspekte und 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 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 4-F 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 (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013).

Zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene wurden folgende Kategorien gemäß IQWiG herangezogen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013):

- *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 (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013).

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 (European Medicines Agency (EMA) 2001). 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 (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011).

Bei der Ableitung eines Nutzenbelegs aus einer Studie wurden neben der Größe der betreffenden Studie folgende Aspekte (European Medicines Agency (EMA) 2001) 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)<sup>3</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>4</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>5</sup> 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.*

Da im vorliegenden Dossier randomisierte und kontrollierte Studien eingeschlossen sind, deckt die Beschreibung der Studien-Charakteristika die Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements ab. Folgende Aspekte werden präzise beschrieben: Studienziel, Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten, Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahlplanung, Randomisierung, Verblindung, statistische Methode und Anzahl der Studienteilnehmer. Außerdem wird der Patientenfluss in der jeweiligen Studie anhand eines Flow-Chart aus dem CONSORT dargestellt (siehe Anhang 4-E).

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

<sup>3</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. 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). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

### **Patientencharakteristika**

In den eingeschlossenen Studien handelt es sich um Patienten mit der Indikation zur Behandlung der tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Ergebnisse zu den folgenden Patientencharakteristika werden im vorliegenden Dossier dargestellt:

#### **AMPLIFY (CV185056) (Pfizer 2013a):**

- Eingeschlossen waren Erwachsene mit einem nicht provozierten (*unprovoked*) Ereignis (TVT/LE) **oder** Erwachsene mit einem provozierten Ereignis (*provoked*) **und** zusätzlich einem der im Folgenden aufgelisteten Risikofaktoren für ein Rezidiv (wie in der *eligibility checklist* aufgeführt):
  - Krebs in der Vorgeschichte
  - Aktiver Krebs
  - Andauernde Immobilität, die das Risiko für ein Rezidiv der TVT (oder LE) erhöht
  - Vorherige LE oder proximale TVT, die nicht ausschließlich mit einer transienten oder reversiblen Ursache assoziiert ist
  - Prothrombotischer Genotyp
  - Sonstige Ursache für eine mindestens sechsmonatige Antikoagulationstherapie
- Erwachsene (Männer und Frauen  $\geq 18$  Jahre)
- Patienten mit gesichertem Indexereignis einer akuten symptomatischen proximalen TVT oder akuten symptomatischen LE
- Baseline Charakteristika der randomisierten Patienten:
  - Patienten mit TVT und LE
  - Alter (< 65 Jahre, 65 - < 75 Jahre,  $\geq 75$  Jahre)
  - Alter in Jahren
  - Geschlecht (Männer, Frauen)

- Ethnie (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, Indianisch/Alaska Native, asiatisch, andere)
- Volkszugehörigkeit<sup>6</sup> (lateinamerikanisch, nicht lateinamerikanisch)
- Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung gemäß berechneter Kreatinin-Clearance (normal [ $> 80$  mL/min], mild [ $> 50 - \leq 80$  mL/min], moderat [ $> 30 - \leq 50$  mL/min], schwer [ $\leq 30$  mL/min])
- Verwendung begleitender Medikation
- Art der VTE (provoziert mit zusätzlichem Risikofaktor für Rezidiv, nicht provoziert)
- Demografie der Patienten (mit provozierte und unprovozierte VTE) (Zigarettenkonsum, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Hypertonie, Adipositas)
- Risikofaktoren (Krebsgeschichte, aktiver Krebs, anhaltende oder dauerhafte Immobilität, die das Risiko für ein Rezidiv der TVT (oder LE) erhöht, vorherige LE oder proximale TVT, die nicht ausschließlich mit einer vorübergehenden oder reversiblen Ursache assoziiert ist, prothrombotischer Genotyp, Andere Ursache für eine mindestens sechsmonatige Antikoagulationstherapie)
- Systolischer Blutdruck
- Diastolischer Blutdruck
- Gebrechlichkeit
- Herzfrequenz
- Tage bis zur Randomisierung
- Dauer der Vorbehandlung (mit niedermolekularen Heparinen (NMH) oder Fondaparinux 1 mal täglich / mit NMH 2 mal täglich)
- Unfraktioniertes Heparin (UFH) Infusion (0 Stunde / 0 – 12 Stunden / 12 – 24 Stunden / 24 – 36 Stunden /  $> 36$  Stunden)
- Gesamte NMH und UFH (0 Stunde / 0 – 12 Stunden / 12 – 24 Stunden / 24 - 36 Stunden /  $> 36$  Stunden)
- Anzahl der Patienten, die vor der Behandlung Heparin erhalten haben
- Anzahl der Patienten, die vor der Behandlung Dosen von Warfarin / VKA erhalten haben (kein Patient / 1 Patient / 2 Patienten /  $> 2$  Patienten)

---

<sup>6</sup> Die Auswertung für diesen Charakteristikum beziehen sich auf die Patienten in den USA.

**AMPLIFY-EXT (CV185057) (Pfizer 2013b)**

- Eingeschlossen waren Erwachsene mit einem nicht provozierten (*unprovoked*) Ereignis (TVT/LE) **oder** Erwachsene mit einem provozierten Ereignis (*provoked*) **und** zusätzlich einem oder mehreren der im Folgenden aufgelisteten Risikofaktoren für ein Rezidiv (wie in der *eligibility checklist* aufgeführt)
  - Krebs in der Vorgeschichte
  - Aktiver Krebs
  - Andauernde Immobilität, die das Risiko für ein Rezidiv der TVT (oder LE) erhöht
  - Vorherige LE oder proximale TVT, die nicht ausschließlich mit einer transienten oder reversiblen Ursache assoziiert ist
  - Prothrombotischer Genotyp
  - Sonstige Ursache für eine mindestens sechsmonatige Antikoagulationstherapie
- Patienten mit gesichertem Indexereignis einer symptomatischen proximalen TVT oder symptomatischen LE (Definition der symptomatischen proximalen TVT und LE ist in Anhang 4-E aufgeführt).
- Erwachsene (Männer und Frauen  $\geq 18$  Jahre)
- Patienten haben eine ca. sechs bis zwölf-monatige Standard-Antikoagulationstherapie zur Behandlung der TVT oder LE abgeschlossen oder Teilnahme an der AMPLIFY (CV185056) Studie
- kein gesichertes symptomatisches Rezidiv der VTE nach dem Indexereignis
- Baseline Charakteristika der randomisierten Patienten:
  - Patienten mit TVT und LE
  - Alter (< 65 Jahre, 65 - < 75 Jahre,  $\geq 75$  Jahre)
  - Alter in Jahren
  - Ethnie (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, Indianisch/Alaska Native, asiatisch, andere)
  - Geschlecht (Männer, Frauen)
  - Volkszugehörigkeit<sup>7</sup> (lateinamerikanisch, nicht lateinamerikanisch)
  - Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung gemäß berechneter Kreatinin-Clearance (normal [ $< 80$  mL/min], mild [ $> 50 - \leq 80$  mL/min], moderat [ $> 30 - \leq 50$  mL/min], schwer [ $\leq 30$  mL/min])
  - Verwendung begleitender Medikation

---

<sup>7</sup> Die Auswertung für diesen Charakteristikum beziehen sich auf die Patienten in den USA.



- Art der VTE (provoziert, nicht provoziert)
- Demografie der Patienten (mit provozierter und unprovocierter VTE) (Zigarettenkonsum, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Hypertonie, Adipositas)
- Risikofaktoren (Krebsgeschichte, aktiver Krebs, anhaltende oder dauerhafte Immobilität, die das Risiko für ein Rezidiv der TVT (oder LE) erhöht, vorherige LE oder proximale TVT, die nicht ausschließlich mit einer vorübergehenden oder reversiblen Ursache assoziiert ist, prothrombotischer Genotyp, Andere Ursache für eine mindestens sechsmonatige Antikoagulationstherapie)
- Teilnahme an der AMPLIFY-Studie (Ja/Nein)
- Gebrechlichkeit
- Herzfrequenz
- Systolischer Blutdruck
- Diastolischer Blutdruck
- Tage bis zur Randomisierung
- Dauer der primären Antikoagulationstherapie vor Randomisierung (in Monate)
- Anzahl der Patienten, die mindestens zwei Kriterien (Alter  $\geq$  80 Jahre, Gewicht  $\leq$  60 kg und Serum-Kreatinin  $\geq$  1,5 mg/dL) erfüllen.

### Endpunkte

Die patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien, zu denen Ergebnisse dargestellt werden, sind in Tabelle 4-D aufgeführt zusammen 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 (Bundesministerium für Gesundheit 2014) (Tabelle 4-D).

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

Tabelle 4-D: Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Apixaban

Prädefinierter Studienendpunkt	Kurzbeurteilung für die Aufnahme als patientenrelevanter Endpunkt nach Kategorie		
	Mortalität	Morbidität	Nebenwirkungen
Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod	X	X	
Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität	X	X	
Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität	X	X	
Gesamtmortalität	X		
Kardiovaskuläre Mortalität	X		
VTE-bedingter Tod	X		
Symptomatische nicht-tödliche TVT		X	
Symptomatische nicht-tödliche LE		X	
Schwere Blutung			X
Klinisch relevante nicht schwere Blutung			X
Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung			X
Kleinere Blutung			X
Alle Blutungen			X
Unerwünschte Ereignisse (UE) <sup>1</sup>			X
Schwerwiegende UE (SUE) <sup>1</sup>			X
Therapieabbruch wegen UE <sup>1</sup>			X
Thrombozytopenie			X
Akuter Myokardinfarkt			X
Akuter Schlaganfall			X
Neuropathische Ereignisse			X
Erhöhte Leberwerte			X
Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse	X	X	X

<sup>1</sup> Diese Endpunkte werden zusätzlich auch ohne die Kategorien an unerwünschten Wirkungen dargestellt, die bereits einzeln als Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte dargestellt wurden. VTE = venöse Thromboembolien, TVT = tiefe Venenthrombose, LE = Lungenembolie, UE = Unerwünschtes Ereignis, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

### **Begründung der Patientenrelevanz der Endpunkte**

Gemäß der AWMF-Leitlinie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010) führt eine übersehene Venenthrombose oder Lungenembolie zu einem hohen Risiko von kurzfristiger wie langfristiger Morbidität sowie Mortalität durch Progredienz der TVT, neue Lungenembolien und langfristige Gewebeschädigung, insbesondere am Unterschenkel. Ein sogenanntes postthrombotisches Syndrom (PTS) tritt nach einer distalen TVT in etwa einem Drittel, nach einer proximalen TVT in gut der Hälfte der Fälle auf (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010). Demzufolge wird der Blutfluss durch jede Thrombose behindert und die notwendige Sauerstoff- und Nährstoffversorgung des umliegenden Gewebes gestört, wodurch es häufig zu chronischen Venenleiden kommt (Thrombose Initiative e.V. 2008).

Gemäß der aktuellen AWMF-Leitlinie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010) ist das Ziel der Antikoagulationsbehandlung die Behandlung der TVT und LE sowie die Prophylaxe rezidivierender TVT und LE.

Die Endpunkte „Gesamt mortalität“, „Kardiovaskuläre Mortalität“, sowie „VTE-bedingter Tod“ sind jeweils der Kategorie „Mortalität“ zuzuordnen (Tabelle 4-D) und sind daher gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium für Gesundheit 2014) patientenrelevante Endpunkte, da ihre Reduktion zur Verlängerung des Überlebens führt.

Die Endpunkte „Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod“, „Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamt mortalität“ und „Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität“ sind den Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zuzuordnen (Tabelle 4-D) und sind daher gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium für Gesundheit 2014) patientenrelevante Endpunkte, da ihre Reduktion zur Verlängerung des Überlebens und zur Verbesserung des Gesundheitszustands führt.

Die Endpunkte „Symptomatische nicht-tödliche TVT“ und „Symptomatische nicht-tödliche LE“ sind jeweils der Kategorie "Morbidität" zuzuordnen (Tabelle 4-D). Diese Endpunkte sind daher gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium für Gesundheit 2014) 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 rezidivierenden TVT und LE. Dies gilt insbesondere, da die Antikoagulation bei Blutungen unter Umständen unterbrochen werden muss (Crowther und Warkentin 2008). Die Endpunkte „Schwere Blutung“, „Klinisch relevante nicht schwere Blutung“, „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“,

„Kleinere Blutung“ sowie „Alle Blutungen“ berücksichtigen jeweils diese häufige Konsequenz der Antikoagulationsbehandlung und sind jeweils der Kategorie „Nebenwirkungen“ zuzuordnen (Tabelle 4-D). Diese Endpunkte sind daher gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium für Gesundheit 2014) 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 (Bundesministerium für Gesundheit 2012) 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)“ und „Therapieabbruch wegen UE“ werden zusätzlich zur Darstellung aller Ereignisse der jeweiligen Kategorie auch zusätzlich ohne die Kategorien an unerwünschten Wirkungen dargestellt, die bereits einzeln als Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte (hier insbesondere die Blutungsereignisse) dargestellt wurden, um eine Mehrfachberücksichtigung dieser Ereignisse in der Ableitung des Zusatznutzens zu vermeiden. Zusätzlich werden auch unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse berücksichtigt. Dazu gehören Thrombozytopenie, erhöhte Leberwerte, neuropathische Ereignisse, akuter Myokardinfarkt und akuter Schlaganfall. Die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse (UE)“, „Schwerwiegende UE (SUE)“, „Therapieabbruch wegen UE“, „Thrombozytopenie“, „Erhöhte Leberwerte“, „Neuropathische Ereignisse“, „Akuter Myokardinfarkt“ sowie „Akuter Schlaganfall“ sind jeweils der Kategorie „Nebenwirkungen“ zuzuordnen (Tabelle 4-D). Diese Endpunkte sind daher gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium für Gesundheit 2014) patientenrelevante Endpunkte, da ihre Reduktion zur Verringerung von Nebenwirkungen führt.

Der Endpunkt „Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ ist den Kategorien „Mortalität“, „Morbidität“ und „Nebenwirkungen“ zuzuordnen (Tabelle 4-D). Dieser Endpunkt ist daher gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium für Gesundheit 2014) 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-D); 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 (Pfizer 2013a). Nur

adjudizierte Endpunkte wurden in der abschließenden Analyse berücksichtigt (Pfizer 2013a). 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: Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod“ wird als valide angesehen, da er die Komplikationen von VTE in Form von TVT und LE (Thrombose Initiative e.V. 2008) in gemeinsamer Betrachtung repräsentiert. Dieser Kombinationsendpunkt war der vorab definierte primäre Wirksamkeitsendpunkt in der eingeschlossenen Studie (Pfizer 2013a). Darüber hinaus sind die Komponenten von ähnlicher „Schwere“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) und die Gegenüberstellung der Ergebnisse erfolgt auch zu den Einzelkomponenten „Symptomatische nicht-tödliche TVT“, „Symptomatische nicht-tödliche LE“ sowie „VTE-bedingter Tod“ (Tabelle 4-D).

Die Validität der patientenrelevanten Blutungsendpunkte (Tabelle 4-D) 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 VTE (Schulman und Kearon 2005). Alle Blutungsendpunkte sind in Anlehnung an die Definitionen der ISTH definiert. Der Endpunkt „Schwere Blutung“ war der vorab definierte primäre Sicherheitsendpunkt und die Endpunkte „Klinisch relevante nicht schwere Blutung“, „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“, „Kleinere Blutung“ sowie „Alle Blutungen“ waren vorab definierte sekundäre Sicherheitsendpunkte in der eingeschlossenen Studie (Pfizer 2013a).

Der patientenrelevante Endpunkt „Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ wird als valide angesehen, da er die Komplikationen von VTE in Form von TVT und LE (Thrombose Initiative e.V. 2008) einerseits und die Komplikation der Antikoagulationsbehandlung (Blutungen) andererseits (Crowther und Warkentin 2008) in gemeinsamer Betrachtung repräsentiert. Dieser Kombinationsendpunkt war ein vorab definierter sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der eingeschlossenen Studie (Pfizer 2013a). Die Komponenten sind von ähnlicher „Schwere“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) und die Gegenüberstellung der Ergebnisse erfolgt auch zu den Einzelkomponenten „Symptomatische nicht-tödliche TVT“, „Symptomatische nicht-tödliche LE“, „VTE-bedingter Tod“ sowie „Schwere Blutung“ (Tabelle 4-D).

### **Statistische Analyse**

Da nicht alle vom G-BA im 5. Kapitel der Verfahrensordnung geforderten Analysen aus den Zulassungsunterlagen der eingeschlossenen Studie (Pfizer 2013a) vorlagen, mussten

zusätzliche Analysen durchgeführt werden, die im Studienbericht beschrieben sind (Pfizer 2013a).

### **AMPLIFY (CV185056) (Pfizer 2013a):**

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin) wird durch das Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) dargestellt. In Übereinstimmung mit den Anforderungen der Food and Drug Administration (FDA) wurde ein hierarchisches Testverfahren für die AMPLIFY (CV185056) Studie geplant und durchgeführt. Dabei wurde zunächst der primäre Wirksamkeitsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod“ auf **Nicht-Unterlegenheit** von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin anhand eines einseitigen Tests zum Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,025$  getestet.

Wenn die **Nicht-Unterlegenheit** von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin nachgewiesen war, sollte anschließend sequentiell die **Überlegenheit** von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin anhand eines zweiseitigen Tests zum Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$

- für den primären Sicherheitsendpunkt „Schwere Blutung“, anschließend
- für den primären Wirksamkeitsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod“ und anschließend
- für den sekundären Sicherheitsendpunkt „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“

getestet werden. Falls die Nullhypothese nicht verworfen werden konnte, wurde das Testverfahren an der Stelle gestoppt.

Die Hypothesen befinden sich im Anhang 4-E.

**Nicht-Unterlegenheit** von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin in Bezug auf den primären Wirksamkeitsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod“ wurde anhand des Yanagawa, Tango und Hiejima (YTH) Tests getestet. Das 95%-KI des RR wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Tests berechnet, der nach dem Indexereignis (TVT oder LE mit oder ohne TVT) stratifiziert wurde. Das 95%-KI der RD wurde mittels der *inverse variance* Methode berechnet, wenn mindestens ein interessierendes Ereignis per Therapiearm vorlag, sonst wurde das 95%-KI der RD mittels der *harmonic means* Methode berechnet.

Auf **Überlegenheit** von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin in Bezug auf den primären Wirksamkeitsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod“ wurde das RR mit dem CMH Test getestet,

der nach dem Indexereignis stratifiziert wurde. Die RD wurde mit der *inverse variance* Methode berechnet, wenn mindestens ein interessierendes Ereignis per Therapiearm vorlag, sonst wurde die RD mit der *harmonic means* Methode berechnet.

**Überlegenheit** von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin in Bezug auf die Sicherheitsendpunkte wurde anhand des CMH Tests getestet. Das 95%-KI des RR ergab sich aus dem CMH Test und das 95%-KI der RD wurde mittels der *inverse variance* Methode berechnet, wenn mindestens ein interessierendes Ereignis per Therapiearm vorlag, sonst wurde das 95%-KI der RD mittels der *harmonic means* Methode berechnet.

#### **AMPLIFY-EXT (CV185057) (Pfizer 2013b):**

Im weiteren Dossier wird die AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie dargestellt, obwohl sie anhand der Einschlusskriterien für die Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban im Verhältnis zur ZVT aus NMH (Initialbehandlung) und VKA (parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe) ausgeschlossen wurde. Für die Bewertung des Zusatznutzens im Verhältnis zur ZVT kann sie auf Grund der Einschlusskriterien (Ausschluss von Patienten die weiterhin mit VKA behandelt werden) nicht herangezogen werden. Dennoch liefert sie für eine durch die ZVT nicht abgedeckte Patientenpopulation wertvolle Informationen. Aus diesem Grund wird die Studie dargestellt, aber bei der Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban im Verhältnis zur ZVT nicht berücksichtigt.

**Überlegenheit** von Apixaban gegenüber Placebo im Bezug auf den primären Wirksamkeitsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“ wurde mittels des CMH Tests getestet, der nach dem Indexereignis (TVT oder LE mit oder ohne TVT) stratifiziert wurde. Das 95%-KI des RR ergab sich aus dem CMH Test. Das 95%-KI der RD wurde mittels der *inverse variance* Methode berechnet, wenn mindestens ein interessierendes Ereignis per Therapiearm vorlag, sonst wurde das 95%-KI der RD mittels der *harmonic means* Methode berechnet.

#### **Darstellung der Ergebnisse**

##### **AMPLIFY (CV185056) (Pfizer 2013a):**

Die Ergebnisse werden nach unterschiedlichen Zeiträumen in vier Blöcken dargestellt:

- Ergebnisse während der sechsmonatigen Therapie. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ werden zusätzlich die Ergebnisse der im Protokoll definierten Per-Protokoll-Analyse dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).
- Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) empfiehlt für klinische Studien für die initiale Behandlung der VTE eine zusätzliche Auswertung der klinischen Endpunkte am Ende der Initialbehandlung oder nach längstens acht bis zehn Tagen (European

Medicines Agency (EMA) 1999). Entsprechend dieser Empfehlung werden der primäre Wirksamkeitsendpunkt und alle Blutungsereignisse bezogenen Endpunkte zusätzlich nach einem Zeitraum von neun Tagen ausgewertet.

- Um die Robustheit der Daten zu prüfen, werden für den primären Wirksamkeitsendpunkt und alle Blutungsereignisse bezogene Endpunkte die Ergebnisse ab Tag zehn bis zum Ende der Behandlungszeit (Post-9-Tages-Auswertung) nach sechs Monaten dargestellt.
- Schließlich werden für alle Endpunkte, außer auf Blutungsereignisse bezogene Endpunkte, die Ergebnisse der Time-to-Event Analyse dargestellt.

Eine Übersicht der Darstellung der Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte befindet sich in Tabelle 4-E: .

Bei der Darstellung der Ergebnisse der 9-Tages-Auswertung und der Post-9-Tages-Auswertung ist darauf zu achten, dass ein Patient, der sowohl in den ersten neun Tagen als auch ab Tag 10 bis zum Ende der Behandlungszeit ein Ereignis (z.B. ein Blutungsereignis) hat, in beiden Auswertungen gezählt wird. Dadurch ergibt sich in einigen Fällen eine größere Anzahl an Ereignissen, wenn man die Anzahl beider Zeiträume addiert, als bei der Darstellung des Gesamtzeitraums (in welchem nur das erste der beiden Ereignissen gezählt wurde).

#### **AMPLIFY-EXT (CV185057) (Pfizer 2013b):**

Für die Subpopulation der Zulassungspopulation, welche nicht über die ZVT abgedeckt ist, werden die Endpunkte anhand der AMPLIFY-EXT Studie dargestellt. Gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit TVT und LE soll das individuelle Risiko-Nutzen-Verhältnis für jeden Patienten regelmäßig bestimmt werden, damit über die Fortführung der Therapie entschieden werden kann. Bei VKA muss im Besonderen ein mögliches hohes Blutungsrisiko mit dem potentiellen Nutzen abgewogen werden.

Insbesondere für die Fortsetzung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit VKA kann dies im therapeutischen Alltag regelmäßig zu einer neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Abwägung führen. Die AMPLIFY-EXT Studie untersucht, ob Patienten, deren Behandlung nach sechs bis zwölf Monaten abgeschlossen wurde – unter anderem aufgrund eines neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Profil unter VKA – von einer Fortführung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit Apixaban profitieren. Da für diese Patienten bisher im therapeutischen Alltag keine weitere medikamentöse Behandlung indiziert ist, wird dieser Vergleich gegen Placebo als Substitut für „beobachtendes Abwarten“ geführt.

Dazu werden die Ergebnisse aus der Gesamtpopulation während der 12-monatigen Therapie dargestellt. Für alle Wirksamkeitsendpunkte werden zusätzlich die Ergebnisse der im Protokoll prädefinierten Sensitivitätsanalyse zur Prüfung der Robustheit dargestellt, wobei die fehlenden Werte nicht imputiert wurden. Rohe p-Werte werden berücksichtigt.



Tabelle 4-E: Darstellung der Ergebnisse nach den vier Zeiträumen

Prädefinierter Studienendpunkt	Darstellende Zeiträume			
	Gesamtzeitraum	9-Tages-Auswertung	Post-9-Tages-Auswertung	Time-to-Event Analyse
Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod	X	X	X	X
Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität	X			X
Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität	X			X
Gesamtmortalität	X			X
Kardiovaskuläre Mortalität	X			X
VTE-bedingter Tod	X			X
Symptomatische nicht-tödliche TVT	X			X
Symptomatische nicht-tödliche LE	X			X
Schwere Blutung	X	X	X	
Klinisch relevante nicht schwere Blutung	X	X	X	
Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung	X	X	X	
Kleinere Blutung	X	X	X	
Alle Blutungen	X	X	X	
Unerwünschte Ereignisse (UE) <sup>1</sup>	X			X
Schwerwiegende UE (SUE) <sup>1</sup>	X			X
Therapieabbruch wegen UE <sup>1</sup>	X			X
Thrombozytopenie	X			X
Akuter Myokardinfarkt	X			X
Akuter Schlaganfall	X			X
Neuropathische Ereignisse	X			X
Erhöhte Leberwerte	X			X
Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse	X			X

<sup>1</sup> Diese Endpunkte werden zusätzlich auch ohne die Kategorien an unerwünschten Wirkungen dargestellt, die bereits einzeln als Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte dargestellt wurden.  
VTE = venöse Thromboembolien, TVT = tiefe Venenthrombose, LE = Lungenembolie, UE = Unerwünschtes Ereignis, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z.B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. 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 Effekten<sup>8</sup> 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 sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos 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 verwendet<sup>9</sup> 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 Heterogenität<sup>10</sup> 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.*

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da die relevanten Studien AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) unterschiedliche Behandlungsarme aufweisen und sich auf

<sup>8</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

unterschiedliche Patientenpopulationen beziehen. Somit sind die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse nicht erfüllt.

In der AMPLIFY (CV185056) Studie wurde Apixaban und die Vergleichstherapie im Parallelgruppendesign für einen Behandlungszeitraum von insgesamt sechs Monaten untersucht. Die Dosierung von Apixaban war in den ersten sieben Tagen 10 mg BID und anschließend 5 mg BID. Als Vergleichstherapie diente die Kombination einer initialen Antikoagulation mit dem NMH Enoxaparin in der Dosierung von 1 mg/kg s.c. q12h für  $\geq 5$  Tage (bis der INR-Wert zwischen 2,0 und 3,0 lag) und der parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe mit dem VKA Warfarin in der Dosierung 2 mg.

In der AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie wurde Apixaban und Placebo in drei Armen untersucht: Apixaban 2,5 mg BID und 5 mg BID wurden jeweils gegen Placebo getestet.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. 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.*

#### **AMPLIFY (CV185056)**

Eine Per-Protokoll-Analyse wurde für den primären Wirksamkeitsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ durchgeführt. Dabei wurden Patienten ausgeschlossen, die mehr als 48 Stunden nach dem Abbruch der Behandlung ein Ereignis erlebt haben. Die Per-Protokoll-Analyse basiert auf allen randomisierten Patienten ohne fehlenden Daten hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts und auf die Patienten, die im statistischen Analyseplan definierten Kriterien erfüllen.

#### **AMPLIFY-EXT (CV185057) (Pfizer 2013b)**

Eine Sensitivitätsanalyse wurde zur Prüfung der Robustheit für alle Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt, indem die fehlenden Werte nicht imputiert 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 sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen 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.*

#### **AMPLIFY (CV185056)**

Für die AMPLIFY (CV185056) Studie wurden 18 Subgruppenanalysen a priori durchgeführt. Eine Subgruppenanalyse wurde post hoc durchgeführt. Diese sind in Tabelle 4-F aufgeführt und für das vorliegende Dossier relevant.

Tabelle 4-F: Subgruppen der AMPLIFY (CV185056) Studie

Gruppierende Variable	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)
Indexereignis <sup>a</sup>	LE (mit oder ohne TVT) Nur TVT
Geschlecht <sup>b</sup>	Männer Frauen
Alter I <sup>b</sup>	< 65 Jahre 65 - < 75 Jahre ≥ 75 Jahre
Alter II <sup>b</sup>	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance) <sup>b,c</sup>	Schwerwiegend oder moderat ( <i>severe or moderate</i> ) [ $\leq 30$ oder $> 30 - \leq 50$ mL/min] Mild ( <i>mild</i> ) [ $> 50 - \leq 80$ mL/min] Normal ( <i>normal</i> ) [ $> 80$ mL/min]
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung II (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance) <sup>b,c</sup>	Schwerwiegend ( <i>severe</i> ) [ $\leq 30$ mL/min] Moderat ( <i>moderate</i> ) [ $> 30 - \leq 50$ mL/min] Mild ( <i>mild</i> ) [ $> 50 - \leq 80$ mL/min] Normal ( <i>normal</i> ) [ $> 80$ mL/min]
Body Mass Index (BMI) I <sup>b</sup>	$\leq 28$ kg/m <sup>2</sup> $> 28$ kg/m <sup>2</sup> - $\leq 33$ kg/m <sup>2</sup> $> 33$ kg/m <sup>2</sup>
Body Mass Index (BMI) II <sup>b</sup>	$\leq 25$ kg/m <sup>2</sup> $> 25 - \leq 30$ kg/m <sup>2</sup> $> 30 - \leq 35$ kg/m <sup>2</sup> $> 35$ kg/m <sup>2</sup>
Gewicht <sup>b</sup>	$\leq 60$ kg $> 60 - < 100$ kg $\geq 100$ kg
Ethnie <sup>b</sup>	Weiß Schwarz oder Afroamerikaner Asiatisch Andere

Gruppierende Variable	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)
Volkszugehörigkeit <sup>b,d</sup>	Lateinamerikanisch Nicht lateinamerikanisch
Geographische Region <sup>b</sup>	Nordamerika Lateinamerika Europa/Mittlerer Osten/Afrika Asien/Pazifischer Raum
Gebrechlichkeit <sup>b</sup>	Ja Sonstig
Aktiver Krebs <sup>b</sup>	Ja Nein
Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR) <sup>b</sup>	Studienzentren mit TTR < 1. Quartil [< 51,5%] Studienzentren mit TTR ≥ 1. Quartil – Median [51,5 – 59,0%] Studienzentren mit TTR ≥ Median - < 3. Quartil [59,1 – 68%] Studienzentren mit TTR ≥ 3. Quartil [> 68%]
Alter, Gewicht und Serum-Kreatinin-Kriterien <sup>b</sup> (Alter ≥ 75 Jahre oder Gewicht ≤ 50 kg oder Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min)	Mindestens ein Kriterium wird erfüllt Kein Kriterium wird erfüllt
Anatomisches Ausmaß der LE <sup>b,c</sup>	Beschränkt ( <i>limited</i> ) [nicht mehr als ein Lungenlappen mit maximal 25% Perfusionsbeschränkung] Moderat ( <i>moderate</i> ) [weder beschränkt noch erheblich] Erheblich ( <i>extensive</i> ) [≥ 2 Lungenlappen mit ≥ 50% Perfusion]
Anatomisches Ausmaß der TVT <sup>b,c</sup>	Niedriges Ausmaß ( <i>low risk</i> ) [Blutgerinnsel nur in der Vena poplitea] Moderates Ausmaß ( <i>moderate risk</i> ) [weder niedriges noch hohes Ausmaß] Hohes Ausmaß ( <i>high risk</i> ) [Blutgerinnsel in der Vena iliaca oder der Vena femoralis]
VTE Merkmal <sup>b</sup>	Provoziert Unprovoziert
<sup>a</sup> Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung. <sup>b</sup> A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse. <sup>c</sup> Die englischen Namen werden kursiv dargestellt zur Vermeidung der Verzerrung durch die Übersetzung. <sup>d</sup> Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA. LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie.	

Quelle: (Pfizer 2013a)

Gemäß den Empfehlungen des G-BA wurden die in Tabelle 4-F aufgeführten 19 Subgruppenanalysen für jeden der 22 als patientenrelevant identifizierten Endpunkte (Tabelle 4-D) durchgeführt. Damit ergibt sich eine Gesamtzahl von 418 Subgruppenanalysen.

## Statistische Analyse

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungen in jeder Subgruppe wurde das relative Risiko (RR) von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin anhand eines CMH Tests ermittelt. Des Weiteren wurde die Risikodifferenz (RD) zwischen Apixaban und Enoxaparin/Warfarin mithilfe der *inverse Variance* bzw. der *harmonic means* Methode gemessen. Zur Untersuchung der Interaktion zwischen der Behandlung und einem Subgruppenmerkmal wurde ein logistisches Modell angepasst, das Terme für die Behandlungen, Subgruppenpopulation und deren Interaktion einschloss. Der Interaktionsterm des Modells wurde mit dem Chi-Quadrat-Test nach Wald getestet. Ein Interaktions-p-Wert von  $< 0,2$  wurde gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) als Hinweis auf, bei einem Interaktions-p-Wert von  $< 0,05$  als Beleg für unterschiedliche Effekte in den Gruppen angesehen.

Im Rahmen der Subgruppenanalyse wurde zusätzlich untersucht, ob sich die einzelnen Ausprägungen der Subgruppen in Bezug auf den Effektschätzer voneinander unterscheiden. Analog zum Vorgehen bei Meta-Analysen können Effekte mit zu großer Heterogenität nicht zusammengefasst werden. Liegt ein Beleg (p-Wert des Interaktionsterms  $< 0,05$ ) für unterschiedliche Effekte in zwei Subgruppenausprägungen vor, so werden die Effekte nicht zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst. Bei mehr als zwei Subgruppenausprägungen wurden paarweise statistische Tests auf das Vorliegen von Heterogenität durchgeführt. Dabei wurden im ersten Schritt die relativen Risiken (RR) inklusive 95%-Konfidenzintervalle aller Kombinationen zweier Ausprägungen anhand eines Random-Effekt-Modells geschätzt. Zur Quantifizierung des Ausmaßes der Heterogenität wurde das  $I^2$ -Maß, sowie der p-Wert des Heterogenitätstests berücksichtigt. Die Kombination zweier Ausprägungen mit einem Heterogenitätsmaß, das als „unbedeutend“ kategorisiert werden kann ( $I^2$  von 0 bis 40%), oder ein zum Niveau 0,2 nicht signifikanter Heterogenitätstest wurde als homogen angesehen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013). Beim Vorliegen mehrerer Kombinationsmöglichkeiten homogener Schätzer eines Subgruppenmerkmals werden Möglichkeiten dargestellt. Lagen nach dem ersten Poolen noch mehr als zwei Ausprägungen vor, wurde das oben beschriebene Verfahren fortgesetzt bis eine Dichotomisierung der Ausprägungen erreicht wurde oder keine homogenen Effekte mehr nachgewiesen werden konnten. Die Heterogenitätstests wurden mit Hilfe des Review Manager 5.3 durchgeführt.

Der Gruppierung der einzelnen Ausprägungen der Subgruppe liegt dabei eine rein statistische Rationale zugrunde und lässt keine Rückschlüsse auf die medizinische oder biologische Plausibilität dieser Gruppierung zu.

## Darstellung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden in Form von Tabellen dargestellt. Es wird zuerst die deskriptive Statistik inklusive der Häufigkeiten, dem geschätzten OR, RR und der RD jeweils mit zweiseitigem 95%-KI aufgeführt. Anschließend werden die Interaktions-p-

Werte bei allen Subgruppenmerkmalen für jeden patientenrelevanten Endpunkt dargestellt. Eine Veranschaulichung mittels Forest-Plots befindet sich in Modul 5 (Pfizer 2014).

Für die Subgruppenmerkmale, bei denen ein Hinweis<sup>11</sup> zur Interaktion in den Daten vorlag und die mehr als zwei Subgruppenausprägungen enthalten, werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche dargestellt.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen beziehen sich auf den Gesamtzeitraum von sechs Monaten.

### **Interpretation der Ergebnisse**

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Studienebene wurde eine Reihe von Limitationen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) berücksichtigt. So konnten die Ergebnisse aufgrund der Vielzahl der Interaktionstests nicht konfirmatorisch interpretiert werden, da keine Adjustierung für multiples Testen vorhanden war und somit eine hohe Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (falsch positive Ergebnisse) vorlag. Rechnerisch ergibt sich für 22 Endpunkte und je 19 Subgruppen eine Gesamtzahl von 418 Interaktionstests. Ein Interaktionstest zum Niveau  $\alpha = 0,2$  bedeutet, dass eine 20%ige Wahrscheinlichkeit besteht, die Nullhypothese ( $H_0$ : Es existiert kein Unterschied zwischen den Subgruppen) fälschlicherweise abzulehnen. Dies bedeutet bei 418 durchgeführten Interaktionstests, dass ca. 84 falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind. Ein Interaktionstest zum Niveau  $\alpha = 0,05$  bedeutet, dass eine 5%ige Wahrscheinlichkeit besteht die Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen. Dies bedeutet bei 418 durchgeführten Interaktionstest, dass ca. 21 falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind.

Zusätzlich war die eingeschlossene RCT nicht zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Apixaban versus Enoxaparin/Warfarin in den Subgruppen gepowert (Pfizer 2013a). Die Ableitung von Aussagen aus den Effekten, die in der Gesamtgruppe beobachtet wurden, erfolgte aus diesem Grund unter gleichzeitiger Berücksichtigung von Hinweisen aus Interaktionstests und deren Limitationen.

### **AMPLIFY-EXT (CV185057) (Pfizer 2013b)**

Für die AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie wurden neun Subgruppenanalysen, die in Tabelle 4-G aufgeführt sind, für den primären Wirksamkeitsendpunkt „Symptomatischer rezidivierender VTE oder Gesamtmortalität“, den primären Sicherheitsendpunkt „Schwere Blutung“<sup>12</sup>, sowie den sekundären Wirksamkeitsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ a priori durchgeführt. Die Darstellung der Subgruppen der AMPLIFY-EXT Studie beschränkt sich auf die Subgruppenanalyse für diese drei Endpunkte, da die AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie im Rahmen des Dossiers nur deskriptiv

<sup>11</sup> Für das Subgruppenmerkmal „BMI (Body Mass Index) I“ wurden paarweise Vergleiche auch durchgeführt, wenn ein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin ergab.

<sup>12</sup> Aufgrund der geringen Anzahl werden die Subgruppenanalysen für den Kombinationsendpunkt „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“ durchgeführt. Die Ergebnisse werden aus diesem Grund für den Kombinationsendpunkt „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“ dargestellt.



dargestellt werden soll und für die Bestimmung des Zusatznutzens im Verhältnis zur ZVT nicht relevant ist.

Tabelle 4-G: Subgruppen der AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie

Gruppierende Variable	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)
Indexereignis <sup>a</sup>	LE (mit oder ohne TVT) Nur TVT
Geographische Region <sup>a</sup>	Nordamerika Lateinamerika Europa/Mittlerer Osten/Afrika Asien/Pazifischer Raum
Alter <sup>a</sup>	< 65 Jahre ≥ 65 - < 75 Jahre ≥ 75 Jahre
Geschlecht <sup>a</sup>	Männer Frauen
Ethnie <sup>a</sup>	Weiß Schwarz oder Afroamerikaner Asiatisch Andere
Volkszugehörigkeit <sup>a,b</sup>	Lateinamerikanisch Nicht lateinamerikanisch
Gewicht <sup>a</sup>	≤ 60 kg > 60 kg
Body Mass Index <sup>a</sup>	≤ 28 kg/m <sup>2</sup> > 28 - ≤ 33 kg/m <sup>2</sup> > 33 kg/m <sup>2</sup>
Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance) <sup>a</sup>	Schwerwiegend oder moderat ( <i>severe or moderate</i> ) [≤ 30 oder > 30 - ≤ 50 mL/min] Mild ( <i>mild</i> ) [> 50 - ≤ 80 mL/min] Normal ( <i>normal</i> ) [> 80 mL/min]
<sup>a</sup> . A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse.	
<sup>b</sup> . Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA.	
LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie.	

Quelle: (Pfizer 2013b)

Gemäß den Empfehlungen des G-BA wurden die in Tabelle 4-G aufgeführten neun Subgruppenanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt „Symptomatische, rezidivierender VTE oder Gesamtmortalität“, den primären Sicherheitsendpunkt „Schwere Blutung<sup>13</sup>“ und den sekundären Wirksamkeitsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende

<sup>13</sup> Aufgrund der geringen Anzahl werden die Subgruppenanalysen für den Kombinationsendpunkt „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“ durchgeführt. Die Ergebnisse werden aus diesem Grund für den Kombinationsendpunkt „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“ dargestellt.

VTE oder VTE-bedingter Tod“ (Tabelle 4-D) durchgeführt. Damit ergibt sich eine Gesamtzahl von 27 Subgruppenanalysen.

### Statistische Analyse

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungen in jeder Subgruppe wurde das RR von Apixaban gegenüber Placebo anhand eines CMH Tests ermittelt. Des Weiteren wurde die RD zwischen Apixaban und Placebo mithilfe der *inverse Variance* bzw. der *harmonic means* Methode gemessen. Zur Untersuchung der Interaktion<sup>14</sup> zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal wurde ein logistisches Modell angepasst, das Terme für die Behandlungen, Subgruppenpopulation und deren Interaktion einschloss. Der Interaktionsterm des Modells wurde mit dem Chi-Quadrat-Test nach Wald getestet. Ein Interaktions-p-Wert von  $< 0,2$  wurde gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) als Hinweis auf, bei einem Interaktions-p-Wert von  $< 0,05$  als Beleg für unterschiedliche Effekte in den Gruppen angesehen.

### Darstellung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden ebenfalls in Form von Tabellen dargestellt. Es wird zuerst die deskriptive Statistik inklusive der Häufigkeiten, dem geschätzten RR und der RD jeweils mit zweiseitigem 95%-KI aufgeführt. Anschließend werden die Interaktions-p-Werte bei allen Subgruppenmerkmalen für jeden patientenrelevanten Endpunkt dargestellt.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen beziehen sich auf den Gesamtzeitraum von zwölf Monaten.

### Interpretation der Ergebnisse

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Studienebene wurde eine Reihe von Limitationen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) berücksichtigt. So konnten die Ergebnisse aufgrund der Vielzahl der Interaktionstests nicht confirmatorisch interpretiert werden, da keine Adjustierung für multiples Testen vorhanden war und somit eine hohe Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (falsch positive Ergebnisse) vorlag. Da die AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie eine Subpopulation der Zulassungpopulation abdeckt, werden die Subgruppenanalysen rein deskriptiv dargestellt.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale 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

<sup>14</sup> Hierbei handelt es sich um den Interaktionswert für den Test von 2,5 mg Dosierung von Apixaban versus Placebo.

indirekter Vergleiche ist möglich<sup>15</sup>. 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“<sup>16</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>17</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>18</sup>, 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 ist<sup>19</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>20</sup>.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *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.*

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>17</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>18</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

<sup>19</sup> B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

<sup>20</sup> 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.

- *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.*

Es liegt eine methodisch hochwertige RCT mit großem Stichprobenumfang (N = 5395 Patienten insgesamt) von Apixaban (N = 2691) im Vergleich mit einer Kombination aus initialer Antikoagulation mit dem NMH Enoxaparin und der parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe mit dem VKA Warfarin (N = 2704) vor. Daher wurde kein indirekter Vergleich herangezogen.

### 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

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, 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“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Studie AMPLIFY (CV185056) A Safety and Efficacy Trial Evaluating the Use of Apixaban in the Treatment of Symptomatic Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate	<u>Therapiearm 1:</u> Apixaban à 5 mg, oral 10 mg BID für sieben Tage danach 5 mg BID bis zum Ende der sechs Monate + Enoxaparin-Placebo Lösung SC q12h bis Schein-INR $\geq 2$ , über $\geq 5$ Tage + Warfarin-Placebo oral, nach Schein-INR von 2,0-3,0, über sechs Monate <u>Therapiearm 2:</u> Apixaban-Placebo oral, BID über sechs Monate + Enoxaparin Lösung à 1mg/kg SC q12h bis INR $\geq 2$ , über $\geq 5$ Tage + Warfarin à 2mg, oral, Dosis nach Ziel-INR von 2,0-3,0, über sechs Monate
AMPLIFY-EXT (CV185057) A Safety and Efficacy Trial Evaluating the Use of Apixaban for the Extended Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	<u>Therapiearm 1:</u> Apixaban oral à 2,5 mg BID für 12 Monate <u>Therapiearm 2:</u> Apixaban oral à 5 mg BID für 12 Monate <u>Therapiearm 3:</u> Placebo oral 2,5 mg oder 5 mg BID für 12 Monate

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Botticelli (CV185017) A Phase 2 Randomized, Parallel-Arm Study of Oral Direct Factor Xa-Inhibitor Apixaban and Low Molecular Weight Heparin, or Fondaparinux With a Vitamin K Antagonist in Subjects With Acute Symptomatic Deep Vein Thrombosis	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	<u>Therapiearm 1 (verblindet):</u> Apixaban oral à 5 mg BID für 12 Wochen <u>Therapiearm 2 (verblindet):</u> Apixaban oral à 10 mg BID für 12 Wochen <u>Therapiearm 3 (verblindet):</u> Apixaban oral à 20 mg QD für 12 Wochen <u>Therapiearm 4 (unverblindet):</u> NMH oder Fondaparinux und VKA für 12 Wochen
SC = Subkutan; q12h = Jede 12 Stunden; BID = Zweimal täglich; INR = International Normalized Ratio; NMH = niedermolekulares Heparin; QD = einmal täglich					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll 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 im vorliegenden Dossier beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Der Stand der Informationen ist der 30.07.2014 ab.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
AMPLIFY-EXT (CV185057)	A3
Botticelli (CV185017)	A2, A5

Die AMPLIFY-EXT Studie wurde formal ausgeschlossen (Ausschlussgrund A3). Sie wird im Dossier dennoch deskriptiv dargestellt, da sie wertvolle Informationen über den Nutzen von Apixaban in einer Subpopulation der Zulassungspopulation, welche nicht über die ZVT abgedeckt ist, liefert. Für die Bestimmung des Zusatznutzens von Apixaban im Verhältnis zur ZVT bleibt sie unberücksichtigt.

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. 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 Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

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

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

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



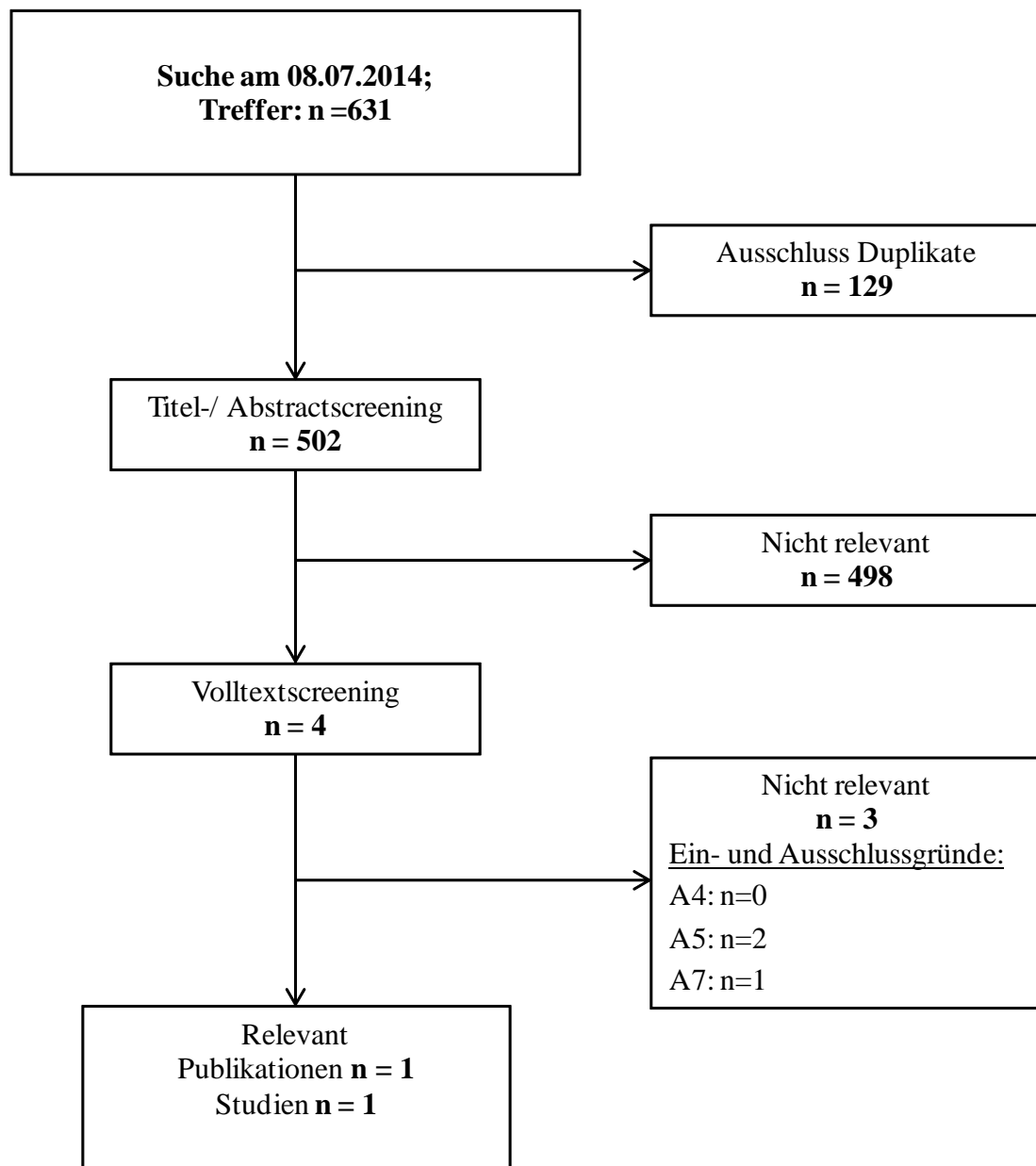


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgte am 08.07.2014 über die Plattform Ovid in den Literaturdatenbanken MEDLINE, EMBASE sowie in den Cochrane Datenbanken (Cochrane Register of Controlled Trials und Cochrane Database of Systematic Reviews). Recherchiert wurde nach relevanten Primär- und Sekundärpublikationen, die RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Apixaban in der für

dieses Dossier relevanten Indikation beschreiben bzw. auf diese verweisen. Die einzelnen Rechenschritte sind in Anhang 4-A beschrieben.

Die Recherche ergab insgesamt 631 Treffer, von denen n=129 Duplikate ausgeschlossen wurden. Zwei Reviewer prüften schließlich n=502 Titel und Abstracts auf ihre Relevanz gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2). Nachdem die abweichenden Bewertungen durch Diskussion aufgelöst worden waren, wurden n=498 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Die Überprüfung der Relevanz der n=4 Publikationen im Volltext erfolgte ebenfalls durch zwei Reviewer gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2), was zum Ausschluss von n=3 Publikationen führte. Nach Auflösung der Abweichungen in der Bewertung wurden n=1 Publikation (Agnelli et al. 2013c), die sich auf 1 klinische Studie bezieht, als relevant eingestuft. Die im Volltext geprüften Publikationen sind mit Angabe der Ausschlussgründe in Anhang 4-C aufgelistet.

#### **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 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

*[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 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
<b>Studie zur Initialbehandlung und Sekundärprophylaxe</b>				
AMPLIFY (CV185056) NCT00643201 EUDRACT: 2007-007867-25	clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2014e) ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014c) EU-CTR (EU Clinical Trials Register 2013a) PharmNet.Bund (PharmNet.Bund 2013a)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-3 ist der 07./08.07.2014 (Durchführung der Studienregisterrecherche). Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D beschrieben.

#### **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 (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-*

überschriften 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 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>Studien zur Initialbehandlung und Sekundärprophylaxe</b>						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
AMPLIFY (CV185056)	ja	ja	nein	ja (Pfizer 2013a)	ja (Clinicaltrials.gov 2014e; EU Clinical Trials Register 2013a; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014c; PharmNet.Bund 2013a)	ja (Agnelli et al. 2013c)
<b>Studien zur prolongierten Sekundärprophylaxe (Subpopulation der Zulassungspopulation, welche nicht über die ZVT abgedeckt ist)</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
AMPLIFY-EXT (CV185057) <sup>d</sup>	ja	ja	nein	ja (Pfizer 2013b)	ja (Clinicaltrials.gov 2013c; EU Clinical Trials Register 2012a; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014d; PharmNet.Bund 2012a)	ja (Agnelli et al. 2013b)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Die AMPLIFY-EXT Studie wurde formal ausgeschlossen (Ausschlussgrund A3). Sie wird im Dossier dennoch deskriptiv dargestellt, da sie wertvolle Informationen über den Nutzen von Apixaban in einer Subpopulation der Zulassungspopulation, welche nicht über die ZVT abgedeckt ist, liefert. Für die Bestimmung des Zusatznutzens von Apixaban im Verhältnis zur ZVT bleibt sie unberücksichtigt.</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-E zu hinterlegen.*

Tabelle 4-5: 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
AMPLIFY (CV185056)	RCT, doppelblind, parallel, aktiv-kontrolliert	Erwachsene (ab 18 Jahre) mit tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie	Apixaban (n = 2691) Enoxaparin / Warfarin (n = 2704)	Behandlung: sechs Monate + 30 Tage Nachbeobachtungszeit	Asien/Pazifik (Australien, Hongkong, Indien, Korea, Malaysia, Singapur, Volksrepublik China), Europa / Mittlerer Osten/Afrika (Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Spanien, Südafrika, Tschechische Republik, Ukraine, Ungarn), Lateinamerika (Argentinien, Brasilien, Mexiko), Nordamerika (Kanada, USA) 8/2008 – 3/2013	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombination aus symptomatischer rezidivierender VTE (inklusive nicht tödliche TVT oder nicht tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod während der sechsmonatigen Therapie</li> <li>• Schwere Blutung während der sechsmonatigen Therapie (Definition in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)“)</li> </ul> <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamt mortalität</li> <li>• Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre</li> </ul>

						<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse</li> <li>• Symptomatische nicht-tödliche TVT</li> <li>• Symptomatische nicht-tödliche LE</li> <li>• VTE-bedingter Tod</li> <li>• Kardiovaskuläre Mortalität</li> <li>• Gesamtmortalität</li> <li>• Klinisch relevante nicht schwere Blutung</li> <li>• Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung</li> <li>• Kleinere Blutung</li> <li>• Alle Blutungen</li> </ul>
AMPLIFY-EXT (CV185057)	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert	Erwachsene (ab 18 Jahre) mit tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie, die vorher ca. sechs bis zwölf Monate mit Standardtherapie behandelt wurden oder an der AMPLIFY-Studie teilgenommen hatten	Apixaban 2,5 mg (n = 840) Apixaban 5 mg (n = 813) Placebo (n = 829)	Behandlung: 12 Monate + 30 Tage Nachbeobachtungszeit	Asien/Pazifik (Australien, Hongkong, Indien, Korea, Philippinen, Singapur), Europa/ Mittlerer Osten/Afrika (Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien,	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombination aus symptomatischer rezidivierender VTE (inklusive nicht tödliche TVT oder nicht tödliche LE) oder Gesamtmortalität während der zwölfmonatigen (355 Tage) Therapie</li> </ul>

	<p>Russland, Spanien, Südafrika, Tschechische Republik, Ukraine, Vereinigtes Königreich), Lateinamerika (Argentinien, Brasilien, Chile, Mexiko), Nordamerika (Kanada, USA) 5/2008 – 8/2012</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere Blutung während der zwölftmonatigen Therapie (Definition in Anlehnung an die Definition der ISTH)</li> </ul> <p><u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod</li> <li>• Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität</li> <li>• Symptomatische nicht-tödliche TVT</li> <li>• Symptomatische nicht-tödliche LE</li> <li>• Gesamtmortalität</li> <li>• klinisch relevante nicht schwere Blutung</li> <li>• schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung</li> <li>• Kleinere Blutung</li> <li>• Alle Blutungen</li> </ul>
--	--	---

ISTH = International Society on Thrombosis and Hemostasis

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)



Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Apixaban 1	Apixaban 2	Vergleichsgruppe	Teilnahmevoraussetzungen
AMPLIFY (CV185056)	Apixaban à 5 mg, oral 10 mg BID für sieben Tage danach 5 mg BID bis zum Ende der sechs Monate + Enoxaparin-Placebo Lösung SC q12h bis Schein-INR $\geq 2$ , über $\geq 5$ Tage + Warfarin <sup>1</sup> -Placebo oral, nach Schein-INR von 2,0-3,0, über sechs Monate <sup>c</sup>	—	Apixaban-Placebo oral, BID über sechs Monate + Enoxaparin Lösung à 1mg/kg SC q12h bis INR $\geq 2$ , über $\geq 5$ Tage + Warfarin <sup>1</sup> à 2mg, oral, Dosis nach Ziel-INR von 2,0-3,0, über sechs Monate	Patienten mit gesicherter akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter symptomatischer LE.
AMPLIFY-EXT (CV185057)	Apixaban Tablette 2,5 mg BID für 12 Monate	Apixaban Tablette 5 mg BID für 12 Monate	Placebo Tablette für 12 Monate	Abgeschlossene ca. sechs- bis zwölfmonatige Standardtherapie mit Antikoagulation oder abgeschlossene zugewiesene Behandlung aus AMPLIFY Studie.
<sup>1</sup> In Deutschland ist Warfarin in einer Dosierung von 5 mg im Handel SC = Subkutan; q12h = Jede 12 Stunden; BID = Zweimal täglich; INR = International Normalized Ratio.				

Quelle: (Pfizer 2013a, 2013b)

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) (Teil 1)

Studie Gruppe	N	TVT [n (%)]	LE [n (%)]	Alter in Jahren [Median/MW (SD)]	Altersgruppen 2 [n (%)]
<b>AMPLIFY (CV185056)</b>					
Apixaban	2691	1778 (49,50)	913 (50,64)	57,2/58,0 (15,98)	< 65 Jahre: 1729 (64,3) 65 bis < 75 Jahre: 560 (20,8) ≥ 75 Jahre: 402 (14,9)
Enoxaparin/Warfarin	2704	1814 (50,50)	890 (49,36)	56,7/58,0 (16,01)	< 65 Jahre: 1762 (65,2) 65 bis < 75 Jahre: 570 (21,1) ≥ 75 Jahre: 372 (13,8)
<b>AMPLIFY-EXT (CV185057)</b>					
Apixaban 2,5 mg	840	544 (33,54)	296 (34,42)	56,6/58,0 (15,34)	< 65 Jahre: 565 (67,3) 65 bis < 75 Jahre: 164 (19,5) ≥ 75 Jahre: 111 (13,2)
Apixaban 5 mg	813	527 (32,49)	286 (33,26)	56,4/58,0 (15,57)	< 65 Jahre: 550 (67,7) 65 bis < 75 Jahre: 154 (18,9) ≥ 75 Jahre: 109 (13,4)
Placebo	829	551 (33,97)	278 (32,33)	57,1/58,0 (15,19)	< 65 Jahre: 548 (66,1) 65 bis < 75 Jahre: 172 (20,7) ≥ 75 Jahre: 109 (13,1)

Quelle: (Pfizer 2013a, 2013b)

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) (Teil 2)

Studie Gruppe	Geschlecht [n (%)]	Volkszugehörigkeit <sup>a</sup> [n (%)]	Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung <sup>b</sup> [n (%)]
<b>AMPLIFY (CV185056)</b>			
Apixaban	männlich: 1569 (58,3) weiblich: 1122 (41,7)	Lateinamerikanisch: 20 (0,7) Nicht lateinamerikanisch: 367 (13,6) Nicht berichtet: 2304 (85,6)	Normal: 1721 (64,0) Mild: 549 (20,4) Moderat: 161 (6,0) Schwer: 14 (0,5) Nicht berichtet; 246 (9,1)
Enoxaparin/ Warfarin	männlich: 1598 (59,1) weiblich: 1106 (40,9)	Lateinamerikanisch: 18 (0,7) Nicht lateinamerikanisch: 380 (14,1) Nicht berichtet: 2306 (85,3)	Normal: 1757 (65,0) Mild: 544 (20,1) Moderat: 148 (5,5) Schwer: 15 (0,6) Nicht berichtet; 240 (8,9)
<b>AMPLIFY-EXT (CV185057)</b>			
Apixaban 2,5 mg	männlich: 487 (58,0) weiblich: 353 (42,0)	Lateinamerikanisch: 9 (1,1) Nicht lateinamerikanisch: 79 (9,4) Nicht berichtet: 752 (89,5)	Normal: 595 (70,8) Mild: 174 (20,7) Moderat: 47 (5,6) Schwer: 1 (0,1) Nicht berichtet; 23 (2,7)
Apixaban 5 mg	männlich: 469 (57,7) weiblich: 344 (42,3)	Lateinamerikanisch: 8 (1,0) Nicht lateinamerikanisch: 67 (8,2) Nicht berichtet: 738 (90,8)	Normal: 580 (71,3) Mild: 168 (20,7) Moderat: 41 (5,0) Schwer: 3 (0,4) Nicht berichtet; 21 (2,6)
Placebo	männlich: 468 (56,5) weiblich: 361 (43,5)	Lateinamerikanisch: 5 (0,6) Nicht lateinamerikanisch: 91 (11,0) Nicht berichtet: 733 (88,4)	Normal: 564 (68,0) Mild: 194 (23,4) Moderat: 44 (5,3) Schwer: 2 (0,2) Nicht berichtet; 25 (3,0)
<sup>a</sup> Die Daten dieses Charakteristikums beziehen sich nur auf die Patienten in den USA.			
<sup>b</sup> Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung gemäß berechneter Kreatinin-Clearance (normal [ $> 80$ mL/min], mild [ $> 50 - \leq 80$ mL/min], moderat [ $> 30 - \leq 50$ mL/min], schwerwiegend [ $\leq 30$ mL/min])			

Quelle: (Pfizer 2013a, 2013b)

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) (Teil 3)

Studie Gruppe	VTE Charakteristika [n (%)]	Demografie bei nicht-provozierten Patienten [n (%)]	Demografie bei provozierten und nicht-provozierten Patienten [n (%)]	
<b>AMPLIFY (CV185056)</b>				
Apixaban	Provoziert: 272 (10,1)	Zigarettenrauchen: 581 (24,0)	Zigarettenrauchen: 632 (23,5)	
	Nicht-provoziert: 2416 (89,8)	Diabetes mellitus: 314 (13,0)	Diabetes mellitus: 346 (12,9)	
	Nicht-berichtet: 3 (0,1)	Hypercholesterinämie: 609 (25,2)	Hypercholesterinämie: 676 (25,1)	
Enoxaparin/Warfarin	Provoziert: 272 (10,1)	Hypertonie: 1037 (42,9)	Hypertonie: 1150 (42,8)	
	Nicht-provoziert: 2429 (89,8)	Adipositas: 668 (27,6)	Adipositas: 740 (27,5)	
	Nicht-berichtet: 3 (0,1)	Zigarettenrauchen: 593 (24,4)	Zigarettenrauchen: 646 (23,9)	
	Provoziert: 272 (10,1)	Diabetes mellitus: 283 (11,7)	Diabetes mellitus: 320 (11,8)	
	Nicht-provoziert: 2429 (89,8)	Hypercholesterinämie: 563 (23,2)	Hypercholesterinämie: 627 (23,2)	
	Nicht-berichtet: 3 (0,1)	Hypertonie: 1014 (41,7)	Hypertonie: 1132 (41,9)	
	Provoziert: 272 (10,1)	Adipositas: 633 (26,1)	Adipositas: 718 (26,6)	
	<b>AMPLIFY-EXT (CV185057)</b>			
	Apixaban 2,5 mg	Provoziert: 56 (6,7)	Zigarettenrauchen: 149 (19,0)	Zigarettenrauchen: 156 (18,6)
Nicht-provoziert: 783 (93,2)		Diabetes mellitus: 91 (11,6)	Diabetes mellitus: 100 (11,9)	
Nicht-berichtet: 1 (0,1)		Hypercholesterinämie: 227 (29,0)	Hypercholesterinämie: 243 (28,9)	
Apixaban 5 mg	Provoziert: 76 (9,3)	Hypertonie: 314 (40,1)	Hypertonie: 336 (40,0)	
	Nicht-provoziert: 737 (90,7)	Adipositas: 213 (27,2)	Adipositas: 228 (27,1)	
	Nicht-berichtet: 0	Zigarettenrauchen: 138 (18,7)	Zigarettenrauchen: 149 (18,3)	
Placebo	Provoziert: 72 (8,7)	Diabetes mellitus: 76 (10,3)	Diabetes mellitus: 82 (10,1)	
	Nicht-provoziert: 755 (91,1)	Hypercholesterinämie: 229 (31,1)	Hypercholesterinämie: 261 (32,1)	
	Nicht-berichtet: 2 (0,2)	Hypertonie: 291 (39,5)	Hypertonie: 324 (39,9)	
	Provoziert: 72 (8,7)	Adipositas: 197 (26,7)	Adipositas: 224 (27,6)	
	Nicht-provoziert: 755 (91,1)	Zigarettenrauchen: 142 (18,8)	Zigarettenrauchen: 158 (19,1)	
	Nicht-berichtet: 2 (0,2)	Diabetes mellitus: 88 (11,7)	Diabetes mellitus: 93 (11,2)	
	Provoziert: 72 (8,7)	Hypercholesterinämie: 213 (28,2)	Hypercholesterinämie: 241 (29,1)	
	Nicht-provoziert: 755 (91,1)	Hypertonie: 323 (42,8)	Hypertonie: 356 (42,9)	
	Nicht-berichtet: 2 (0,2)	Adipositas: 194 (25,7)	Adipositas: 219 (26,4)	

Quelle: (Pfizer 2013a, 2013b)

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) (Teil 4)

Studie Gruppe	Risikofaktoren bei Patienten mit nicht-provozierter VTE [n (%)]	Risikofaktoren bei Patienten mit provozierter VTE [n (%)]
<b>AMPLIFY (CV185056)</b>		
Apixaban	Krebs in der Vorgeschichte: 208 (8,6) Aktiver Krebs: 41 (1,7) Dauerhafte Immobilität <sup>a</sup> : 41 (1,7) Vorherige LE/proximale TVT <sup>b</sup> : 428 (17,7) Prothrombotischer Genotyp: 63 (2,6) Sonstige Ursache für Antikoagulantientherapie <sup>c</sup> : 48 (2,0) Nicht-berichtet: 1723 (71,3)	Krebs in der Vorgeschichte: 59 (21,7) Aktiver Krebs: 25 (9,2) Dauerhafte Immobilität <sup>a</sup> : 146 (53,7) Vorherige LE/proximale TVT <sup>b</sup> : 35 (12,9) Prothrombotischer Genotyp: 11 (4,0) Sonstige Ursache für Antikoagulantientherapie <sup>c</sup> : 53 (19,5) Nicht-berichtet: 10 (3,7)
Enoxaparin/Warfarin	Krebs in der Vorgeschichte: 211 (8,7) Aktiver Krebs: 55 (2,3) Dauerhafte Immobilität <sup>a</sup> : 25 (1,0) Vorherige LE/proximale TVT <sup>b</sup> : 377 (15,5) Prothrombotischer Genotyp: 45 (1,9) Sonstige Ursache für Antikoagulantientherapie <sup>c</sup> : 55 (2,3) Nicht-berichtet: 1800 (74,1)	Krebs in der Vorgeschichte: 44 (16,2) Aktiver Krebs: 22 (8,1) Dauerhafte Immobilität <sup>a</sup> : 135 (49,6) Vorherige LE/proximale TVT <sup>b</sup> : 32 (11,8) Prothrombotischer Genotyp: 14 (5,1) Sonstige Ursache für Antikoagulantientherapie <sup>c</sup> : 64 (23,5) Nicht-berichtet: 16 (5,9)
<b>AMPLIFY-EXT (CV185057)</b>		
Apixaban 2,5 mg	Krebs in der Vorgeschichte: 70 (8,9) Aktiver Krebs: 11 (1,4) Dauerhafte Immobilität <sup>a</sup> : 6 (0,8) Vorherige LE/proximale TVT <sup>b</sup> : 92 (11,7) Prothrombotischer Genotyp: 26 (3,3) Sonstige Ursache für Antikoagulantientherapie <sup>c</sup> : 51 (6,5) Nicht-berichtet: 584 (74,6)	Krebs in der Vorgeschichte: 12 (21,4) Aktiver Krebs: 4 (7,1) Dauerhafte Immobilität <sup>a</sup> : 13 (23,2) Vorherige LE/proximale TVT <sup>b</sup> : 7 (12,5) Prothrombotischer Genotyp: 6 (10,7) Sonstige Ursache für Antikoagulantientherapie <sup>c</sup> : 30 (53,6) Nicht-berichtet: 2 (3,6)
Apixaban 5 mg	Krebs in der Vorgeschichte: 59 (8,0) Aktiver Krebs: 8 (1,1) Dauerhafte Immobilität <sup>a</sup> : 5 (0,7) Vorherige LE/proximale TVT <sup>b</sup> : 110 (14,9) Prothrombotischer Genotyp: 19 (2,6) Sonstige Ursache für Antikoagulantientherapie <sup>c</sup> : 53 (7,2) Nicht-berichtet: 534 (72,5)	Krebs in der Vorgeschichte: 11 (14,5) Aktiver Krebs: 1 (1,3) Dauerhafte Immobilität <sup>a</sup> : 24 (31,6) Vorherige LE/proximale TVT <sup>b</sup> : 8 (10,5) Prothrombotischer Genotyp: 7 (9,2) Sonstige Ursache für Antikoagulantientherapie <sup>c</sup> : 37 (48,7) Nicht-berichtet: 0
Placebo	Krebs in der Vorgeschichte: 64 (8,5) Aktiver Krebs: 15 (2,0) Dauerhafte Immobilität <sup>a</sup> : 5 (0,7) Vorherige LE/proximale TVT <sup>b</sup> : 90 (11,9) Prothrombotischer Genotyp: 26 (3,4) Sonstige Ursache für Antikoagulantientherapie <sup>c</sup> : 41 (5,4) Nicht-berichtet: 550 (72,8)	Krebs in der Vorgeschichte: 13 (18,1) Aktiver Krebs: 3 (4,2) Dauerhafte Immobilität <sup>a</sup> : 17 (23,6) Vorherige LE/proximale TVT <sup>b</sup> : 9 (12,5) Prothrombotischer Genotyp: 10 (13,9) Sonstige Ursache für Antikoagulantientherapie <sup>c</sup> : 38 (52,8) Nicht-berichtet: 0
<sup>a</sup> Dauernde Unbeweglichkeit, die die Risiken für das Rezidiv der TVT (oder LE) erzeugt. <sup>b</sup> Vorherige LE oder proximale TVT, die nicht ausschließlich mit einer vorübergehenden oder rezidivierenden Ursache assoziiert war. <sup>c</sup> Antikoagulantientherapie, die sechs Monate oder länger dauerte. <sup>d</sup> Ab Eintreten der Symptome der TVT oder LE bis zur Randomisierung.		

Quelle: (Pfizer 2013a, 2013b)

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) (Teil 5)

Studie Gruppe	Risikofaktoren bei Patienten mit provozierter und nicht-provozierter VTE [n (%)]	Gebrechlichkeit [n (%)]	Herzfrequenz [Median/MW (SD)]
<b>AMPLIFY (CV185056)</b>			
Apixaban	Krebs in der Vorgeschichte: 267 (9,9) Aktiver Krebs: 66 (2,5) Dauerhafte Immobilität <sup>a</sup> : 187 (7,0) Vorherige LE/proximale TVT <sup>b</sup> : 463 (17,2) Prothrombotischer Genotyp: 74 (2,8) Sonstige Ursache für Antikoagulationstherapie <sup>c</sup> : 101 (3,8) Nicht-berichtet: 1733 (64,5)	45 (1,7)	76,5/76,0 (12,17)
Enoxaparin/Warfarin	Krebs in der Vorgeschichte: 255 (9,4) Aktiver Krebs: 77 (2,9) Dauerhafte Immobilität <sup>a</sup> : 160 (5,9) Vorherige LE/proximale TVT <sup>b</sup> : 409 (15,1) Prothrombotischer Genotyp: 59 (2,2) Sonstige Ursache für Antikoagulationstherapie <sup>c</sup> : 119 (4,4) Nicht-berichtet: 1816 (67,2)	52 (1,9)	76,4/76,0 (12,22)
<b>AMPLIFY-EXT (CV185057)</b>			
Apixaban 2,5 mg	Krebs in der Vorgeschichte: 82 (9,8) Aktiver Krebs: 15 (1,8) Dauerhafte Immobilität <sup>a</sup> : 19 (2,3) Vorherige LE/proximale TVT <sup>b</sup> : 99 (11,8) Prothrombotischer Genotyp: 32 (3,8) Sonstige Ursache für Antikoagulationstherapie <sup>c</sup> : 81 (9,6) Nicht-berichtet: 586 (69,8)	5 (0,6)	72,2/72,0 (10,90)
Apixaban 5 mg	Krebs in der Vorgeschichte: 70 (8,6) Aktiver Krebs: 9 (1,1) Dauerhafte Immobilität <sup>a</sup> : 29 (3,6) Vorherige LE/proximale TVT <sup>b</sup> : 118 (14,5) Prothrombotischer Genotyp: 26 (3,2) Sonstige Ursache für Antikoagulationstherapie <sup>c</sup> : 90 (11,1) Nicht-berichtet: 534 (65,7)	12 (1,5)	71,5/72,0 (10,32)
Placebo	Krebs in der Vorgeschichte: 77 (9,3) Aktiver Krebs: 18 (2,2) Dauerhafte Immobilität <sup>a</sup> : 22 (2,7) Vorherige LE/proximale TVT <sup>b</sup> : 99 (11,9) Prothrombotischer Genotyp: 36 (4,3) Sonstige Ursache für Antikoagulationstherapie <sup>c</sup> : 79 (9,5) Nicht-berichtet: 550 (66,3)	13 (1,6)	72,3/72,0 (10,43)
<sup>a</sup> Dauernde Unbeweglichkeit, die die Risiken für das Rezidiv der TVT (oder LE) erzeugt. <sup>b</sup> Vorherige LE oder proximale TVT, die nicht ausschließlich mit einer vorübergehenden oder rezidivierenden Ursache assoziiert war. <sup>c</sup> Antikoagulationstherapie, die mindestens sechs Monate dauerte.			

Quelle: (Pfizer 2013a, 2013b)

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) (Teil 6)

Studie Gruppe	Systolischer Blutdruck [Median/MW (SD)]	Diastolischer Blutdruck [Median/MW (SD)]	Tage bis zur Randomisierung <sup>a</sup> [Median/MW (SD)]	Ethnie [n (%)]
<b>AMPLIFY (CV185056)</b>				
Apixaban	129,0/130,0 (15,49)	77,7/80,0 (9,74)	8,8/5,0 (14,95)	Weiß: 2218 (82,4) Schwarz oder Afroamerikaner: 106 (3,9) Indianisch/Alaska Native: 6 (0,2) Asiatisch: 227 (8,4) Andere: 89 (3,3) Nicht berichtet: 45 (1,7)
Enoxaparin/Warfarin	128,8/130,0 (15,16)	77,7/80,0 (9,58)	8,6/5,0 (13,66)	Weiß: 2243 (83,0) Schwarz oder Afroamerikaner: 98 (3,6) Indianisch/Alaska Native: 2 (<0,1) Asiatisch: 226 (8,4) Andere: 85 (3,1) Nicht berichtet: 50 (1,8)
<b>AMPLIFY-EXT (CV185057)</b>				
Apixaban 2,5 mg	130,4/130,0 (14,36)	79,3/80,0 (8,79)	250,0	Weiß: 719 (85,6) Schwarz oder Afroamerikaner: 23 (2,7) Asiatisch: 41 (4,9) Andere: 31 (3,7) Nicht berichtet: 26 (3,1)
Apixaban 5 mg	130,4/130,0 (14,83)	78,8/80,0 (9,21)	246,0	Weiß: 693 (85,2) Schwarz oder Afroamerikaner: 27 (3,3) Asiatisch: 39 (4,8) Andere: 27 (3,3) Nicht berichtet: 27 (3,3)
Placebo	129,2/130,0 (15,12)	78,5/80,0 (9,20)	240,0	Weiß: 705 (85,0) Schwarz oder Afroamerikaner: 29 (3,5) Asiatisch: 38 (4,6) Andere: 27 (3,3) Nicht berichtet: 30 (3,6)

<sup>a</sup>Für AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie werden nur die Median Werte dargestellt.

Quelle: (Pfizer 2013a, 2013b)

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus AMPLIFY (CV185056) (Teil 7)

Studie Gruppe	Infusion des unfraktionierten Heparins (UFH) in Stunden [n (%)]	Gesamte NMH und UFH in Stunden [n (%)]	Anzahl der Patienten mit Vorbehandlung mit Warfarin/VKA [n (%)]	Anzahl der Patienten mit Vorbehandlung mit Heparin [n (%)]	Dosen der Vorbehandlung mit NMH 1mal täglich [n (%)]	Dosen der Vorbehandlung mit NMH 2mal täglich [n (%)]
<b>AMPLIFY (CV185056)</b>						
Apixaban	0: 1593 (59,2) Bis 12: 59 (2,2) 12 bis 24: 110 (4,1) 24 bis 36: 120 (4,5) >36: 3 (0,1) NA: 800 (29,7)	0: 358 (13,3) Bis 12: 371 (13,8) >12 bis 24: 1116 (41,5) >24 bis 36: 587 (21,8) >36 bis 48: 231 (8,6) >48: 22 (0,8)	0: 2038 (75,7) 1: 289 (10,7) 2: 79 (2,9) >2: 2 (<0,1) NA: 277 (10,3)	2327 (86,5)	0: 1762 (65,5) 1: 380 (14,1) 2: 195 (7,2) >2: 1 (<0,1) NA: 347 (12,9)	0: 906 (33,7) 1: 384 (14,3) 2: 734 (27,3) 3: 435 (16,2) >3: 14 (0,5) NA: 212 (7,9)
Enoxaparin/Warfarin	0: 1590 (58,8) Bis 12: 52 (1,9) 12 bis 24: 133 (4,9) 24 bis 36: 132 (4,9) >36: 4 (0,1) NA: 787 (29,1)	0: 381 (14,1) Bis 12: 341 (12,6) >12 bis 24: 1126 (41,6) >24 bis 36: 613 (22,7) >36 bis 48: 211 (7,8) >48: 26 (1,0)	0: 2043 (75,6) 1: 311 (11,5) 2: 58 (2,1) >2: 0 NA: 286 (10,6)	2317 (85,7)	0: 1779 (65,8) 1: 368 (13,6) 2: 180 (6,7) >2: 3 (0,1) NA: 368 (13,6)	0: 954 (35,3) 1: 378 (14,0) 2: 714 (26,4) 3: 460 (17,0) >3: 8 (0,3) NA: 184 (6,8)

Quelle: (Pfizer 2013a)



Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus AMPLIFY-EXT (CV185057) (Teil 8)

Studie Gruppe	Anzahl der Patienten mit $\geq 2$ erfüllten Kriterien <sup>a</sup> [n (%)]	Antikoagulantien-therapie vor Randomisierung [n (%)]	Dauer der Antikoagulantien-therapie [Monate, Median/MW]
<b>AMPLIFY-EXT (CV185057)</b>			
Apixaban 2,5 mg	5 (0,6)	VKA: 540 (64,3) Sonstige Therapie: 23 (2,7) Nicht berichtet: 277 (33,0)	8,3/7,0
Apixaban 5 mg	12 (1,5)	VKA: 521 (64,1) Sonstige Therapie: 28 (3,4) Nicht berichtet: 264 (32,5)	8,3/7,0
Placebo	13 (1,6)	VKA: 520 (62,7) Sonstige Therapie: 30 (3,6) Nicht berichtet: 279 (33,7)	8,1/7,0
<sup>a</sup> Patienten, die mehr als zwei Einschlusskriterien für das Alter, Körpergewicht und Kreatin-Clearance erfüllen.			

Quelle: (Pfizer 2013b)

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

Im Folgenden werden die AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) Studien hinsichtlich Studiendesign und Studienpopulation separat beschrieben.

### **AMPLIFY (CV185056) (Pfizer 2013a)**

#### **Studiendesign**

Die AMPLIFY (CV185056) Studie wurde von August 2008 bis März 2013 durchgeführt. Sie wurde als eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, triple-dummy, Phase III, Parallelgruppen Vergleichsstudie bei Erwachsenen mit gesicherter akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter symptomatischer LE über den Zeitraum von sechs Monaten gefolgt von einem Beobachtungszeitraum von 30 Tagen durchgeführt. In dieser Studie wurden Sicherheit und Wirksamkeit von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin/Warfarin zur Behandlung von TVT und LE und zur Rezidivprophylaxe bei Zustand nach TVT und LE untersucht. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist der Kombinationsendpunkt: „Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod“ (Pfizer 2013a).

Insgesamt wurden 5614 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon sind 5395 randomisiert worden. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis von 1:1 zwischen den Therapiearmen Apixaban und Enoxaparin/Warfarin und wurde nach der Erkrankungsart TVT oder LE stratifiziert. Etwa 2/3 der Patienten wurden mit einer TVT und 1/3 der Patienten mit einer LE aufgenommen. Die Randomisierung wurde mithilfe des Interactive Voice Response Systems (IVRS) durchgeführt (Pfizer 2013a). 2691 Patienten wurden zum Therapiearm Apixaban randomisiert (davon erhielten 2676 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation), und 2704 Patienten wurden zum Therapiearm Enoxaparin/Warfarin (davon erhielten 2689 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation). Zum Stratum TVT und LE wurden jeweils 3592 und 1803 der randomisierten Patienten zugeordnet. Im Stratum TVT wurden 1778 Patienten dem Therapiearm Apixaban und 1814 Enoxaparin/Warfarin zugewiesen, während im Stratum LE 930 Patienten zur Intervention Apixaban und 890 zur Intervention Enoxaparin/Warfarin zugeordnet wurden (Pfizer 2013a) (Weitere Details siehe Anhang 4-E)

Patienten im Apixaban-Therapiearm erhielten in den ersten sieben Tagen Apixaban 10 mg BID, danach 5 mg BID. Patienten im Enoxaparin/Warfarin-Therapiearm erhielten 1 mg Enoxaparin pro Kilogramm des Körpergewichtes alle 12 Stunden für mindestens fünf Tage. Gleichzeitig erhielten die Patienten Warfarin, dessen Dosierung nach dem INR-Wert adjustiert wurde. Sobald der INR-Wert 2,0 oder höher erreichte, wurde die Gabe von Enoxaparin beendet (Pfizer 2013a).

### Statistische Methode

In Übereinstimmung mit den Anforderungen der FDA wurde ein hierarchisches Testverfahren für die AMPLIFY (CV185056) Studie geplant und durchgeführt. Dabei wurde zunächst der primäre Wirksamkeitsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod“ auf **Nicht-Unterlegenheit** von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin anhand eines einseitigen Tests zum Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,025$  getestet.

Wenn die **Nicht-Unterlegenheit** von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin nachgewiesen war, sollte anschließend sequentiell die **Überlegenheit** von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin anhand eines zweiseitigen Tests zum Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$

- für den primären Sicherheitsendpunkt „Schwere Blutung“, anschließend
- für den primären Wirksamkeitsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod“ und anschließend
- für den sekundären Sicherheitsendpunkt „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“

getestet werden. Falls die Nullhypothese nicht verworfen werden konnte, wurde das Testverfahren an der Stelle gestoppt.

Die Hypothesen befinden sich im Anhang 4-E.

**Nicht-Unterlegenheit** von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin in Bezug auf den primären Wirksamkeitsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod“ wurde anhand des YTH Tests getestet. Das 95%-KI des RR wurde mittels des CMH Tests berechnet, der nach dem Indexereignis (TVT oder LE mit oder ohne TVT) stratifiziert wurde. Das 95%-KI der RD wurde mittels der *inverse variance* Methode berechnet, wenn mindestens ein interessierendes Ereignis per Therapiearm vorlag, sonst wurde das 95%-KI der RD mittels der *harmonic means* Methode berechnet.

Auf **Überlegenheit** von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin in Bezug auf den primären Wirksamkeitsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod“ wurde das RR mit dem CMH Tests getestet, der nach dem Indexereignis stratifiziert wurde, und die RD mit der *inverse variance* Methode berechnet, wenn mindestens ein interessierendes Ereignis per Therapiearm vorlag, sonst mit der *harmonic means* Methode berechnet.

**Überlegenheit** von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin in Bezug auf die Sicherheitsendpunkte wurde anhand des CMH Tests getestet. Das 95%-KI des RR ergab sich

aus dem CMH Test und das 95%-KI der RD mittels der *inverse variance* Methode berechnet, wenn mindestens ein interessierendes Ereignis per Therapiearm vorlag, sonst wurde das 95%-KI der RD mittels der *harmonic means* Methode berechnet.

### **Studienpopulation**

Die demographischen Charakteristika in den beiden Armen unterschieden sich nicht wesentlich. Das durchschnittliche Alter betrug 58,0 Jahre sowohl im Apixaban- als auch im Enoxaparin/Warfarin-Arm. In den beiden Armen sind die Anteile der männlichen und weiblichen Patienten vergleichbar (58,3% vs. 41,7% und 59,1% vs. 40,9%). Die Verteilung der Ethnie ist ebenfalls ähnlich in den beiden Therapiearmen. Die meisten Patienten hatten die Herkunft „Weiß“ (Pfizer 2013a) (82,4% vs. 83,0%), gefolgt von Patienten mit asiatischer Herkunft (8,4% und 8,4%). Über die Hälfte der Patienten, sowohl im Apixaban- als auch im Enoxaparin/Warfarin-Therapiearm wurden in der Region „Europa/mittlerer Osten/Afrika“ rekrutiert (64,1% und 63,4%), gefolgt von „Nordamerika“ und „Asien/Pazifik“ (Pfizer 2013a). In beiden Therapiearmen hatte der überwiegende Teil der Patienten nicht-provozierte VTE (89,8% vs. 10,1% und 89,8% vs. 10,1%). Der häufigste Risikofaktor war „vorherige LE oder proximale TVT“ (17,2% vs. 15,1%). In den beiden Therapiearmen hatte über die Hälfte der randomisierten Patienten keine Vorbehandlung mit Warfarin/VKA (75,7% vs. 75,6%).

### **Datensätze**

Datensatz der primären Wirksamkeit (PWD) umfasst alle randomisierten Patienten ohne fehlende Daten hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts „Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“.

Datensatz der sekundären Wirksamkeit (SWD) umfasst alle randomisierten Patienten ohne fehlende Daten hinsichtlich der sekundären Wirksamkeitsendpunkte. Dieser Datensatz ist nicht identisch für die verschiedenen sekundären Wirksamkeitsendpunkte.

Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD) umfasst alle randomisierten und behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats bekommen haben, hinsichtlich der Sicherheitsendpunkte.

Per-Protokoll Datensatz umfasst alle Patienten aus dem Datensatz der primären Wirksamkeit, die die im statistischen Analyseplan definierten Kriterien erfüllen.

## **AMPLIFY-EXT (CV185057) (Pfizer 2013b)**

### **Studiendesign**

Die AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie wurde von Mai 2008 bis August 2012 durchgeführt. Sie wurde als eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, double-dummy, Phase III, Parallelgruppen Vergleichsstudie bei Erwachsenen mit symptomatischer proximaler TVT oder symptomatischer LE über den Zeitraum von zwölf Monaten ausgeführt, gefolgt von einem Beobachtungszeitraum von 30 Tagen. In dieser Studie wurden Sicherheit und

Wirksamkeit von Apixaban im Vergleich zu Placebo untersucht. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist der Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder die Gesamtmortalität (Pfizer 2013b).

Eingeschlossen waren Patienten mit gesicherter symptomatischer proximaler TVT oder symptomatischer LE und abgeschlossener sechs- bis zwölfmonatiger Standardtherapie mit Antikoagulation oder abgeschlossener zugewiesener Behandlung aus der AMPLIFY (CV185056) Studie (Pfizer 2013b), die kein gesichertes symptomatisches VTE-Rezidiv nach dem Eintreten des Indexereignisses hatten. Innerhalb von ca. sieben Tagen nach der letzten Dosis der vorherigen Antikoagulationstherapie oder bei einem INR-Wert von  $\leq 2,0$  während der Therapie mit VKA wurden die Patienten in die Studie aufgenommen (Pfizer 2013b) (Weitere Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E beschrieben).

Insgesamt wurden 2771 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon sind 2482 randomisiert worden. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis von 1:1:1 zwischen den Interventionen Apixaban 2,5 mg, Apixaban 5 mg und Placebo im Laufe der Studienzeit von 12 Monaten. Die Randomisierung wurde nach der Erkrankungsart TVT oder LE und nach der Teilnahme an der AMPLIFY (CV 185056) stratifiziert. Es wurde etwa 1/3 der Patienten aus der AMPLIFY (CV 185056)-Studie rekrutiert. Etwa 2/3 der Patienten wurden mit TVT und 1/3 der Patienten mit LE aufgenommen. Die Randomisierung wurde mithilfe des IVRS durchgeführt (Pfizer 2013b). 840 Patienten wurden zum Therapiearm Apixaban mit einer Dosierung von 2,5 mg BID randomisiert (alle randomisierte Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation), 813 Patienten wurden zum Therapiearm Apixaban mit einer Dosierung von 5 mg BID randomisiert (davon erhielten 811 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation), und 829 Patienten wurden zum Therapiearm Placebo randomisiert (davon erhielten 826 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation). Zum Stratum TVT und LE wurden jeweils 1622 und 860 der randomisierten Patienten zugeordnet. In der Subgruppe TVT wurden 544 Patienten die Intervention Apixaban 2,5 mg, 527 Patienten die Intervention Apixaban 5 mg und 551 die Intervention Placebo zugewiesen, während in der Subgruppe LE 296 Patienten zur Intervention Apixaban 2,5 mg, 286 Patienten zur Intervention Apixaban 5 mg und 278 zur Intervention Placebo zugeordnet (Pfizer 2013b) (Weitere Details siehe Anhang 4-E).

### **Statistische Methode**

Überlegenheit von Apixaban gegenüber Placebo im Bezug auf den primären Wirksamkeitsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“ wurde mittels des CMH Tests getestet, der nach dem Indexereignis (TVT oder LE mit oder ohne TVT) stratifiziert wurde. Das 95%-KI des RR ergab sich aus dem CMH Tests. Das 95%-KI der RD wurde mittels der *inverse variance* Methode berechnet, wenn mindestens ein interessierendes Ereignis per Therapiearm vorlag, sonst wurde das 95%-KI der RD mittels der *harmonic means* Methode berechnet.

**Studienpopulation**

Die demographischen Charakteristika sind ähnlich in den drei Interventionsgruppen. Die Patienten sind im Durchschnitt 56,6 Jahre, 56,4 und 57,1 Jahre im Apixaban 2,5 mg-, Apixaban 5 mg- und Placebo-Therapiearm. In allen Armen sind die Anteile der männlichen und weiblichen Patienten vergleichbar (58,0% vs. 42,0%; 57,73% vs. 42,3% und 56,5% vs. 43,5%) (Pfizer 2013b). Die Verteilung der ethnischen Herkunft unterschied sich ebenfalls nicht wesentlich in allen Interventionsgruppen. So hatten die meisten Patienten die Herkunft „Weiß“ (Pfizer 2013b). Über die Hälfte der Patienten, sowohl in der Apixaban 2,5 mg- als auch in der Apixaban 5 mg und Placebo-Therapiearm wurden in Europa/Mittlerer Osten/Afrika randomisiert, gefolgt von Nordamerika und Asien-Pazifik (Pfizer 2013b).

**Datensätze**

Datensatz der primären Wirksamkeit (PWD) umfasst alle randomisierten Patienten.

Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD) umfasst alle randomisierten und behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats bekommen haben, hinsichtlich der Sicherheitsendpunkte.

**Übertragbarkeit der Studienergebnisse von AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Ergebnisse der Studien AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Studien wurden u.a. in Deutschland und in westlichen Industrieländern mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt.

In der aktiv-kontrollierten AMPLIFY (CV185056) Studie ist die Therapiegüte der ZVT (bestimmt anhand des Ausmaßes der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)) vergleichbar mit der in der in Modul 3.2 beschriebenen retrospektiven Datenbankstudie vergleichbar: In AMPLIFY (CV185056) betrug für die Gesamtpopulation die mediane TTR ca. 60 %, in Deutschland betrug die mediane TTR ca. 70 % (Pfizer 2013a). Eine aktuelle retrospektive Datenbankstudie zur medianen TTR in Deutschland im Anwendungsgebiet ergab einen Wert von etwa 60 %. Diese retrospektive Datenbankstudie ist in Modul 3 dargestellt (siehe Tabelle 3-A in Modul 3).

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
AMPLIFY (CV185056)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMPLIFY-EXT (CV185057)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Quelle: (Pfizer 2013a, 2013b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

#### **AMPLIFY (CV185056) (Pfizer 2013a):**

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv (Enoxaparin und Warfarin)-kontrollierte Parallelgruppen Vergleichsstudie. Die Randomisierungs-Sequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mithilfe eines computergestützten Spracherkennungsprogramms. Um die Verblindung während der Studie aufrecht zu erhalten, wurde die Medikation in einem triple-dummy-Design verabreicht. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft werden.

#### **AMPLIFY-EXT (CV185057) (Pfizer 2013b):**

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppen Vergleichsstudie, wobei es zwei Apixaban-Arme mit unterschiedlichen Dosierungen gibt. Die Randomisierungs-Sequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe eines computergestützten Spracherkennungsprogramms. Um die Verblindung während der Studie aufrecht zu erhalten, wurde die Medikation in einem double-dummy-Design durchgeführt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotential 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.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, wurde ein hierarchisches Testverfahren für die AMPLIFY (CV185056) Studie geplant und durchgeführt. Dabei wurde zunächst der primäre Wirksamkeitsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod“ auf **Nicht-Unterlegenheit** von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin anhand eines einseitigen Tests zum Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,025$  getestet.

Wenn die **Nicht-Unterlegenheit** von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin nachgewiesen war, sollte anschließend sequentiell die **Überlegenheit** von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin anhand eines zweiseitigen Tests zum Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$

- für den primären Sicherheitsendpunkt „Schwere Blutung“, anschließend
- für den primären Wirksamkeitsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod“ und anschließend
- für den sekundären Sicherheitsendpunkt „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“

getestet werden. Falls die Nullhypothese nicht verworfen werden konnte, wurde das Testverfahren an der Stelle gestoppt.

Die Ergebnisse der beschriebenen hierarchischen Testung werden im folgenden Abschnitt vorab dargestellt.

#### Ergebnisse der AMPLIFY-Studie (CV185056)

Der Anteil von Patienten mit einem adjudizierten Ereignis des **Kombinationsendpunkts** „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ beträgt in der Apixaban-Gruppe 2,26 % und in der Enoxaparin/Warfarin-Gruppe 2,69 %. Für diesen Kombinationsendpunkt konnte damit für Apixaban eine statistisch signifikante **Nicht-Unterlegenheit** im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der sechsmonatigen Therapie nachgewiesen werden (RR=0,84; 95%-KI: [0,60; 1,18];  $p < 0,0001$ ; RD=-0,00; 95%-KI: [-0,01; 0,00];  $p_1 < 0,0001$ ; OR=0,84; 95%-KI: [0,59; 1,18]).



Nachdem die Nicht-Unterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin nachgewiesen war, wurde der Endpunkt „**Schwere Blutung**“ im Rahmen des hierarchischen Testens auf **Überlegenheit** getestet. Für diesen Endpunkt zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Überlegenheit im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der sechsmonatigen Therapie. Apixaban zeigt dabei eine ca. 70%igen relativen Risikoreduktion im Vergleich zu Enoxaparin/Warfarin (RR=0,31; 95%-KI: [0,17; 0,55];  $p < 0,0001$ ; RD=-0,01; 95%-KI: [-0,02; -0,01]).

Nachdem die Überlegenheit von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin beim Endpunkt „Schwere Blutung“ nachgewiesen war, wurde der **Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“** im Rahmen des hierarchischen Testens auf **Überlegenheit** getestet. Der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin war statistisch nicht signifikant (RR:  $p=0,3128$ ; RD:  $p=0,3090$ ).

Nachdem die Überlegenheit des primären Wirksamkeitsendpunkts nicht nachgewiesen werden konnte, sind alle weiteren Analysen lediglich Hypothesen generierend. In den nun folgenden Abschnitten werden die oben beschriebenen sowie alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte der Studien (siehe auch Tabelle 4-10) gemäß Anforderungen der Dossievorlage getrennt berichtet und kommentiert.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Studie: AMPLIFY (CV185056)	Studie: AMPLIFY-EXT (CV185057)
Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod	ja	ja
Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität	ja	ja
Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität	ja	ja
Gesamtmortalität	ja	ja
Kardiovaskuläre Mortalität	ja	ja
VTE-bedingter Tod	ja	ja
Symptomatische nicht-tödliche TVT	ja	ja
Symptomatische nicht-tödliche LE	ja	ja
Schwere Blutung	ja	ja
Klinisch relevante nicht schwere Blutung	ja	ja
Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung	ja	ja
Kleinere Blutung	ja	ja
Alle Blutungen	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse (UE) <sup>1</sup>	ja	ja
Schwerwiegende UE (SUE) <sup>1</sup>	ja	ja
Therapieabbruch wegen UE <sup>1</sup>	ja	ja
Thrombozytopenie	ja	ja
Akuter Myokardinfarkt	ja	ja
Akuter Schlaganfall	ja	ja
Neuropathische Ereignisse	ja	nein
Erhöhte Leberwerte	ja	nein
Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse	ja	nein

<sup>1</sup> Diese Endpunkte werden zusätzlich auch ohne die Kategorien an unerwünschten Wirkungen dargestellt, die bereits einzeln als Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte dargestellt wurden.  
VTE = venöse Thromboembolien, TVT = tiefe Venenthrombose, LE = Lungenembolie, UE = Unerwünschtes Ereignis, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

##### 4.3.1.3.1.1 Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod – 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 sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen 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). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod

Studie	Operationalisierung
AMPLIFY (CV185056)	<p>Dieser <u>primäre</u> Wirksamkeitsendpunkt beschreibt die Inzidenz einer adjudizierten Kombination aus symptomatischer rezidivierender VTE (inklusive nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingtem Tod während der sechsmonatigen Therapie.</p> <p><u>Nicht-tödliche proximale TVT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute symptomatische proximale DVT mit bestätigter proximaler Thrombose die mindestens die Vene der Kniekehle oder eine weiter proximale Vene betrifft und abgebildet werden kann durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kompressions-Ultrasonographie (CUS), einschließlich Graukeil- oder farbkodierten Dopplersonographie, oder</li> <li>• aufsteigender Kontrast-Phlebographie</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Nicht-tödliche LE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute symptomatische LE mit bestätigter Thrombose die abgebildet werden kann durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>• einen intraluminellen Fülldefekt in Segmenten oder weiter proximalen Bereichen im Spiral-CT-Bild, oder</li> <li>• einen intraluminellen Fülldefekt oder einen plötzlichen Abbruch von Gefäßen mit einem Durchmesser größer als 2,5 mm im Lungen-Angiogramm, oder</li> <li>• einem Perfusionsdefekt von mindestens 75% in einem Segment mit einem normalen lokalen Ventilationsergebnis (hochauflösend) im Ventilations/Perfusions-Lungenscan (VPLS)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>VTE-bedingter Tod:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LE auf der Grundlage sachlicher diagnostischer Tests oder Autopsie, oder</li> <li>• Todesfälle, die nicht auf eine dokumentierte Ursache zurückgeführt werden können und für die TVT oder LE nicht als Ursache ausgeschlossen werden können</li> </ul> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Studie	Operationalisierung
AMPLIFY-EXT (CV185057)	<p>Dieser <u>sekundäre</u> Wirksamkeitsendpunkt beschreibt die Inzidenz einer adjudizierten Kombination aus symptomatischer rezidivierender VTE oder VTE-bedingtem Tod während der zwölfmonatigen Therapie.</p> <p><u>Nicht-tödliche proximale TVT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute symptomatische proximale DVT mit bestätigter proximaler Thrombose die mindestens die Vene der Kniekehle oder eine weiter proximale Vene betrifft und abgebildet werden kann durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kompressions-Ultrasonographie (CUS), einschließlich Graukeil- oder farbkodierten Dopplersonographie, oder</li> <li>• aufsteigender Kontrast-Phlebographie</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Nicht-tödliche LE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute symptomatische LE mit bestätigter Thrombose die abgebildet werden kann durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>• einen intraluminellen Fülldefekt in Segmenten oder weiter proximalen Bereichen im Spiral-CT-Bild, oder</li> <li>• einen intraluminellen Fülldefekt oder einen plötzlichen Abbruch von Gefäßen mit einem Durchmesser größer als 2,5 mm im Lungen-Angiogramm, oder</li> <li>• einem Perfusionsdefekt von mindestens 75% in einem Segment mit einem normalen lokalen Ventilationsergebnis (hochauflösend) im Ventilations/Perfusions-Lungenscan (VPLS)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>VTE-bedingter Tod:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LE auf der Grundlage sachlicher diagnostischer Tests oder Autopsie, oder</li> <li>• Todesfälle, die nicht auf eine dokumentierte Ursache zurückgeführt werden können und für die TVT oder LE nicht als Ursache ausgeschlossen werden können</li> </ul> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.*

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLIFY (CV185056)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMPLIFY-EXT (CV185057)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

#### AMPLIFY (CV185056) (Pfizer 2013a)

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Behandlung wurde die Studienmedikation mit einem triple-dummy-Design verabreicht. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, denn die Abweichung zwischen den in beiden Therapiearmen randomisierten Patienten und der in der Analyse berücksichtigten ITT-Population ist < 5% (die Abweichung für den Apixaban-Therapiearm betrug 82 von 2691 Patienten und die Abweichung für den Enoxaparin/Warfarin-Therapiearm betrug 69 von 2704 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ als niedrig einzustufen.

#### AMPLIFY-EXT (CV185057)

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. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, da alle randomisierten Patienten zur Auswertung des Endpunkts berücksichtigt wurden. Fehlende Daten wurden imputiert, wobei unterstellt wurde, dass das Ereignis eingetreten ist. Als Sensitivitätsanalyse erfolgte eine Auswertung ohne Imputation fehlender Werte. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ als niedrig einzustufen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Kombinationsendpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ während des Gesamtzeitraums von sechs Monaten dargestellt. Für diesen primären Wirksamkeitsendpunkt wurde ein hierarchisches Testen durchgeführt, wobei die Nicht-Unterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin zuerst getestet wurde. Der Nachweis von Nicht-Unterlegenheit erfolgt durch einseitige statistische Tests mit verschobener Nullhypothese auf dem Signifikanzniveau  $\alpha = 0,025$ . Die Unterlegenheitsgrenze wurde jeweils für RR (1,8) und RD (0,035) a priori definiert (die Hypothesen befinden sich in Anhang 4-E).

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>
<b>Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2609	59 (2,26)	2635	71 (2,69)	0,84 [0,59; 1,18]	0,84 [0,60; 1,18] p <sub>1</sub> <0,0001 p <sub>2</sub> =0,3128	-0,00 [-0,01; 0,00] p <sub>1</sub> <0,0001 p <sub>2</sub> =0,3090
<b>Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod (Per-Protokoll-Analyse)<sup>4</sup></b>							
AMPLIFY (CV185056)	2257	32 (1,42)	2235	48 (2,15)	—	0,66 [0,42; 1,03] p<0,0001	-0,01 [-0,02; 0,00] p<0,0001
<sup>1</sup> Datensatz der primären Wirksamkeit (PWD). <sup>2</sup> Die angegebenen p-Werte (p <sub>1</sub> bzw. p <sub>2</sub> ) beziehen sich jeweils auf den einseitigen Test ( $\alpha = 0,025$ ) auf Nicht-Unterlegenheit und auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) auf Überlegenheit von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin. <sup>3</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert. <sup>4</sup> Basiert auf dem Per-Protokoll Datensatz. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Nicht-Unterlegenheit im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der sechsmonatigen Therapie (initiale Antikoagulation und parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe). Die obere Schranke des 95%-KI sowohl des RR als auch der RD ist kleiner als die a priori definierte Grenze der Nicht-Unterlegenheit von Apixaban ( $1,18 < 1,8$  und  $0,00 < 0,035$ ), dabei ist Apixaban mit einer ca. 16 %igen relativen Risikoreduktion im Vergleich zu Enoxaparin/Warfarin verbunden (RR=0,84; 95%-KI: [0,60; 1,18];  $p < 0,0001$ ; RD=-0,00; 95%-KI: [-0,01; 0,00];  $p_1 < 0,0001$ ; OR=0,84; 95%-KI: [0,59; 1,18]).

Nachdem die Nicht-Unterlegenheit von Apixaban nachgewiesen war, wurde der Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ im Rahmen des hierarchischen Testverfahrens auf Überlegenheit getestet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin war statistisch nicht signifikant (RR:  $p_2 = 0,3128$ ; RD:  $p_2 = 0,3090$ ).

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) empfiehlt für die initiale Behandlung der VTE in klinischen Studien eine zusätzliche Auswertung der klinischen Endpunkte am Ende der Initialbehandlung oder nach längstens acht bis zehn Tagen (European Medicines Agency (EMA) 1999). Entsprechend dieser Empfehlung werden für den Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ zusätzlich die Zeiträume von neun Tagen seit Aufnahme in die Studie (9-Tages-Auswertung) und von Tag 10 bis zum Ende der Behandlungszeit (Post-9-Tages-Auswertung) nach sechs Monaten dargestellt.

Tabelle 4-20: 9-Tages-Auswertung für Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n <sup>3</sup> (%)	N <sup>1</sup>	n <sup>3</sup> (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>4</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>
<b>Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2659	19 (0,71)	2676	25 (0,93)	0,76 [0,42; 1,39]	0,77 [0,42; 1,39] $p_1 = 0,0018$ $p_2 = 0,3781$	-0,00 [-0,01; 0,00] $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,3879$
<sup>1</sup> Datensatz der primären Wirksamkeit (PWD). <sup>2</sup> Die angegebenen p-Werte ( $p_1$ bzw. $p_2$ ) beziehen sich jeweils auf den einseitigen Test ( $\alpha = 0,025$ ) auf Nicht-Unterlegenheit und auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) auf Überlegenheit von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin. <sup>3</sup> Ein Patient kann in den ersten neun Tagen und ab Tag zehn bis zum Ende des Behandlungszeitraums ein Ereignis haben und kann in beiden Zeiträumen auftauchen. <sup>4</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)



Für den Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Nicht-Unterlegenheit im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der ersten neun Behandlungstage. Diese Nicht-Unterlegenheit wurde sowohl anhand des RR als auch der RD gezeigt, wobei die obere Schranke des 95%-KI des RR und der RD kleiner als die a priori definierten Grenze der Nicht-Unterlegenheit von Apixaban ist (RR=0,77; 95%-KI: [0,42; 1,39]; p=0,0018; RD=-0,00; 95%-KI: [-0,01; 0,00]; p<sub>1</sub><0,0001). Wie für den Gesamtzeitraum war auch der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der ersten neun Behandlungstage statistisch nicht signifikant (RR: p<sub>2</sub>=0,3781; RD: p<sub>2</sub>=0,3879). Auch in den ersten neun Tagen der Behandlungszeit wird dieses Ergebnis vom Odds Ratio bestätigt (OR=0,76; 95%-KI: [0,42; 1,39]).

Tabelle 4-21: Post-9-Tages-Auswertung für Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n <sup>3</sup> (%)	N <sup>1</sup>	n <sup>3</sup> (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>4</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>
<b>Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2609	41 (1,57)	2635	47 (1,78)	0,88 [0,58; 1,34]	0,88 [0,58; 1,33] p <sub>1</sub> =0,0003 p <sub>2</sub> =0,5475	-0,00 [-0,01; 0,00] p <sub>1</sub> <0,0001 p <sub>2</sub> =0,5320
<sup>1</sup> Datensatz der primären Wirksamkeit (PWD). <sup>2</sup> Die angegebenen p-Werte (p <sub>1</sub> bzw. p <sub>2</sub> ) beziehen sich jeweils auf den einseitigen Test (α = 0,025) auf Nicht-Unterlegenheit und auf den zweiseitigen Test (α = 0,05) auf Überlegenheit von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin. <sup>3</sup> Ein Patient kann in den ersten neun Tagen und ab Tag zehn bis zum Ende des Behandlungszeitraums ein Ereignis haben und kann in beiden Zeiträumen auftauchen. <sup>4</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Im Zeitraum ab Tag zehn bis zum Ende des Behandlungszeitraums wies Apixaban ebenfalls eine statistisch signifikante Nicht-Unterlegenheit gegenüber Enoxaparin/Warfarin auf, wobei die obere Schranke des 95%-KI des RR und der RD kleiner als die a priori definierte Grenze der Nicht-Unterlegenheit von Apixaban ist (RR=0,88; 95%-KI: [0,58; 1,33]; p=0,0003; RD=-0,00; 95%-KI: [-0,01; 0,00]; p<0,0001). Wie für den Gesamtzeitraum war auch der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin ab Tag zehn bis zum Ende des Behandlungszeitraums statistisch nicht signifikant (RR: p<sub>2</sub>=0,3781; RD: p<sub>2</sub>=0,3879). Dieses Ergebnis wird auch vom Odds Ratio bestätigt (OR=0,88; 95%-KI: [0,58; 1,34]).

Tabelle 4-22: Time-to-Event Analyse für Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban			Enoxaparin/Warfarin			Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin
	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag) [95%-KI]	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag) [95%-KI]	Hazard Ratio <sup>3</sup> [95%-KI] <sup>3</sup> p-Wert <sup>3</sup>
<b>Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2609	4,90	n.b.	2635	5,90	n.b.	0,83 [0,59; 1,18] p=0,3003

<sup>1</sup>Datensatz der primären Wirksamkeit (PWD).  
<sup>2</sup>Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).  
<sup>3</sup>Hazard Ratio, das Konfidenzintervall und der p-Wert beruhen auf einem proportionalen Hazardmodell nach Cox.  
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.; n.b. = nicht bestimmbar

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin für das Eintreten des ersten Ereignisses nicht signifikant (HR=0,83; 95%-KI: [0,59; 1,18]; p=0,3003). Die Ereignisrate in den beiden Therapiearmen ist vergleichbar und die Ergebnisse sind insgesamt konsistent mit den Ergebnissen während des Gesamtzeitraums, in der 9-Tages- und Post-9-Tages Analyse.

Im Folgenden wird der Endpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ anhand der AMPLIFY-EXT Studie für die Subpopulation der Zulassungspopulation, welche nicht über die ZVT abgedeckt ist, dargestellt. Gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit TVT und LE soll das individuelle Risiko-Nutzen-Verhältnis für jeden Patienten regelmäßig bestimmt werden, damit über die Fortführung der Therapie entschieden werden kann. Bei VKA muss im Besonderen ein mögliches hohes Blutungsrisiko mit dem potentiellen Nutzen abgewogen werden.

Insbesondere für die Fortsetzung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit VKA kann dies im therapeutischen Alltag regelmäßig zu einer neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Abwägung führen. Die AMPLIFY-EXT Studie untersucht, ob Patienten, deren Behandlung nach sechs bis zwölf Monaten abgeschlossen wurde – unter anderem aufgrund eines neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Profil unter VKA – von einer Fortführung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit Apixaban profitieren. Da für diese Patienten bisher im therapeutischen Alltag keine weitere medikamentöse Behandlung indiziert ist, wird dieser Vergleich gegen Placebo als Substitut für „beobachtendes Abwarten“ geführt.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>2</sup>	
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>3</sup>	RD <sup>4</sup> [95%-KI]
<b>Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod (mit Imputation fehlender Werte: 100% der Patienten mit fehlenden Werten in den Apixaban- und Placebo-Gruppen haben ein Ereignis hinsichtlich des Endpunkts erlebt)</b>								
AMPLIFY-EXT (CV185057)	840	27 (3,21)	813	34 (4,18)	829	92 (11,10)	0,29 [0,19; 0,44] p<0,0001	-0,08 [-0,10; -0,05]
							0,38 [0,26; 0,55] p<0,0001	-0,07 [-0,09; -0,04]
<b>Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod (ohne Imputation fehlender Werte)</b>								
AMPLIFY-EXT (CV185057)	840	14 (1,67)	813	14 (1,72)	829	73 (8,81)	0,19 [0,11 ; 0,33] p<0,0001	-0,07 [-0,09 ; -0,05]
							0,20 [0,11 ; 0,35] p<0,0001	-0,07 [-0,09; -0,05]
<sup>1</sup> Datensatz der primären Wirksamkeit (PWD). <sup>2</sup> Dargestellt sind Apixaban 2,5 mg vs. Placebo (obere Werte) und Apixaban 5 mg vs. Placebo (untere Werte). <sup>3</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den Test auf Überlegenheit von Apixaban (2,5 mg bzw. 5 mg) gegenüber Placebo. <sup>4</sup> Dargestellt sind die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.								

Quellen: (Pfizer 2013b)

Für den Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ zeigten beide Dosierungen von Apixaban in der AMPLIFY-EXT Studie eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos gegenüber Placebo (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=0,29; 95%-KI: [0,19; 0,44]; p<0,0001; RD=-0,08; 95%-KI: [-0,10; -0,05]; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=0,38; 95%-KI: [0,26; 0,55]; p<0,0001; RD=-0,07; 95%-KI: [-0,09; -0,04]).

Erfolgt keine Imputation fehlender Werte, bestätigt sich die statistisch signifikante Verringerung des Risikos beider Dosierungen von Apixaban gegenüber Placebo (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=0,19; 95%-KI: [0,11; 0,33]; p<0,0001; RD=-0,07; 95%-KI: [-0,09; -0,05]; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=0,20; 95%-KI: [0,11; 0,35]; p<0,0001; RD=-0,07; 95%-KI: [-0,09; -0,05]).

Fazit:

Insgesamt ist aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin abzuleiten. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie besteht aus Kombination einer initialen, parenteralen Antikoagulation mit einem NMH und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE mit VKA und entspricht den Vorgaben des G-BA bezüglich einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

In der Subpopulation der Patienten, die in der prolongierten Sekundärprophylaxe im therapeutischen Alltag unter der ZVT nicht weiterbehandelt würden, wies Apixaban einen Nutzen gegenüber Placebo auf.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Nicht-Unterlegenheit im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin bei Patienten mit gesicherter akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter symptomatischer LE innerhalb der sechsmonatigen Behandlung. Diese Nicht-Unterlegenheit wurde sowohl anhand des RR als auch der RD gezeigt, dabei erreichen beide obere Schranke die a priori definierten Grenzwerte der Nicht-Unterlegenheit (RR=0,84; 95%-KI: [0,60; 1,18];  $p < 0,0001$ ; RD=-0,00; 95%-KI: [-0,01; 0,00];  $p < 0,0001$ ). Der Test auf Überlegenheit erreichte keine statistische Signifikanz (RR:  $p_2=0,3128$ ; RD:  $p_2=0,3090$ ). Damit konnte gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen belegt werden.

Für eine Subpopulation der Patienten, die in der prolongierten Sekundärprophylaxe im therapeutischen Alltag unter der ZVT nicht weiterbehandelt würden, zeigten beide Dosierungen von Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos gegenüber Placebo als Substitut für „beobachtendes Abwarten“ (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=0,29; 95%-KI: [0,19; 0,44];  $p < 0,0001$ ; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=0,38; 95%-KI: [0,26; 0,55];  $p < 0,0001$ ).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da die relevanten Studien AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) unterschiedliche Behandlungsarme aufweisen und sich auf unterschiedliche Patientenpopulationen beziehen. Somit sind die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse nicht erfüllt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

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 Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität – RCT

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
AMPLIFY (CV185056)	<p>Dieser <u>sekundäre</u> Wirksamkeitsendpunkt beschreibt die Inzidenz einer adjudizierten Kombination aus symptomatischer rezidivierender VTE (definiert als nicht-tödliche proximale TVT oder nicht-tödliche LE) oder Gesamtmortalität während der sechsmonatigen Therapie, wobei nicht-tödliche proximale TVT bzw. nicht-tödliche LE folgende Kategorien umfasst:</p> <p><u>Nicht-tödliche proximale TVT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute symptomatische proximale DVT mit bestätigter proximaler Thrombose die mindestens die Vene der Kniekehle oder eine weiter proximale Vene betrifft und abgebildet werden kann durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kompressions-Ultraschographie (CUS), einschließlich Graukeil (grauabgestufter)- oder farbkodierten Dopplersonographie, oder</li> <li>• aufsteigender Kontrast-Phlebographie</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Nicht-tödliche LE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute symptomatische LE mit bestätigter Thrombose die abgebildet werden kann durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>• einen intraluminellen Fülldefekt in Segmenten oder weiter proximalen Bereichen im Spiral-CT-Bild, oder</li> <li>• einen intraluminellen Fülldefekt oder einen plötzlichen Abbruch von Gefäßen mit einem Durchmesser größer als 2,5 mm im Lungen-Angiogramm, oder</li> <li>• einem Perfusionsdefekt von mindestens 75% in einem Segment mit einem normalen lokalen Ventilationsergebnis (hochauflösend) im Ventilations/Perfusions-Lungenscan (VPLS)</li> </ul> </li> </ul> <p>Die <u>Gesamtmortalität</u> beschreibt die Inzidenz der Todesfälle mit allen Ursachen. Todesfälle wurden durch das ICAC adjudiziert und in VTE-bedingte, kardiovaskuläre und sonstige Todesfälle eingeteilt.</p> <p>Die Kategorie <u>VTE-bedingte Todesfälle</u> umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LE auf der Grundlage sachlicher diagnostischer Tests oder Autopsie, oder</li> <li>• Todesfälle, die nicht auf eine dokumentierte Ursache zurückgeführt werden können und für die TVT oder LE nicht als Ursache ausgeschlossen werden können.</li> </ul> <p>Die Kategorie <u>kardiovaskuläre Todesfälle</u> umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiale Todesfälle (z.B. kardiogener Schock, Arrhythmie/plötzlicher (Herz)tod und Herzruptur), und</li> <li>• Vaskuläre bedingte Todesfälle (z.B. VTE-bedingt, tödlicher Schlaganfall, geplatztes Aortenaneurysma und Aortendissektion).</li> </ul> <p>Die Kategorie <u>sonstige Todesfälle</u> umfasst alle Todesfälle mit einer eindeutigen sonstigen Ursache wie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respiratorische Insuffizienz,</li> <li>• Blutungen (exklusive intrakranielle Blutung),</li> <li>• Infektion/Sepsis,</li> <li>• Neoplastische Erkrankung, oder</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trauma</li> <li>• Selbstmord</li> <li>• Mord.</li> </ul> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>
AMPLIFY-EXT (CV185057)	<p>Dieser <u>sekundäre</u> Wirksamkeitsendpunkt beschreibt die Inzidenz einer adjudizierten Kombination aus symptomatischer rezidivierender VTE (definiert als nicht-tödliche proximale TVT oder nicht-tödliche LE) oder Gesamtmortalität während der zwölfmonatigen Therapie, wobei nicht-tödliche proximale TVT bzw. nicht-tödliche LE folgende Kategorien umfasst:</p> <p><u>Nicht-tödliche proximale TVT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute symptomatische proximale DVT mit bestätigter proximaler Thrombose die mindestens die Vena poplitea (Vene der Kniekehle) oder eine weiter proximale Vene betrifft und abgebildet werden kann durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kompressions-Ultraschographie (CUS), einschließlich Graukeil- oder farbkodierten Dopplersonographie, oder</li> <li>• aufsteigender Kontrast-Phlebographie</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Nicht-tödliche LE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute symptomatische LE mit bestätigter Thrombose die abgebildet werden kann durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>• einen intraluminellen Fülldefekt in Segmenten oder weiter proximalen Bereichen im Spiral-CT-Bild, oder</li> <li>• einen intraluminellen Fülldefekt oder einen plötzlichen Abbruch von Gefäßen mit einem Durchmesser größer als 2,5 mm im Lungen-Angiogramm, oder</li> <li>• einem Perfusionsdefekt von mindestens 75% in einem Segment mit einem normalen lokalen Ventilationsergebnis im Ventilations/Perfusions-Lungenscan (VPLS)</li> </ul> </li> </ul> <p>Die <u>Gesamtmortalität</u> beschreibt die Inzidenz der Todesfälle mit allen Ursachen. Todesfälle wurden von ICAC adjudiziert und in VTE-bedingte, kardiovaskuläre und sonstige Todesfälle eingeteilt.</p> <p>Die Kategorie <u>VTE-bedingte Todesfälle</u> umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LE auf der Grundlage sachlicher diagnostischer Tests oder Autopsie, oder</li> <li>• Todesfälle, die nicht auf eine dokumentierte Ursache zurückgeführt werden können und für die TVT oder LE nicht als Ursache ausgeschlossen werden können.</li> </ul> <p>Die Kategorie <u>kardiovaskuläre Todesfälle</u> umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiale Todesfälle (z.B. kardiogener Schock, Arrhythmie/plötzlicher (Herz)tod und Herzruptur), und</li> <li>• Vaskuläre bedingte Todesfälle (z.B. VTE-bedingt, tödlicher Schlaganfall, geplatztes Aortenaneurysma und Aortendissektion).</li> </ul> <p>Die Kategorie <u>sonstige Todesfälle</u> umfasst alle Todesfälle mit einer eindeutigen sonstigen Ursache wie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respiratorische Insuffizienz,</li> <li>• Blutungen (exklusive intrakranielle Blutung),</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektion/Sepsis,</li> <li>• Neoplastische Erkrankung, oder</li> <li>• Trauma</li> <li>• Selbstmord</li> <li>• Mord.</li> </ul> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>
--	---

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLIFY (CV185056)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMPLIFY-EXT (CV185057)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

#### AMPLIFY (CV185056)

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Behandlung wurde die Studienmedikation mit einem triple-dummy-Design verabreicht. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, denn die Abweichung zwischen den in beiden Therapiearmen randomisierten Patienten und der in der Analyse berücksichtigten ITT-Population ist < 5% (die Abweichung für den Apixaban-Therapiearm betrug 82 von 2691 Patienten und die Abweichung für den Enoxaparin/Warfarin-Therapiearm betrug 69 von 2704 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Kombinationsendpunkt: „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“ als niedrig eingestuft.



AMPLIFY-EXT (CV185057)

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. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, da alle randomisierten Patienten zur Auswertung des Endpunkts berücksichtigt wurden. Fehlende Daten wurden imputiert, wobei unterstellt wurde, dass das Ereignis eingetreten ist. Als Sensitivitätsanalyse erfolgte eine Auswertung ohne Imputation fehlender Werte. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Kombinationsendpunkt: „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“ als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Kombinationsendpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“ während des Gesamtzeitraums von sechs Monaten dargestellt.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>
<b>Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2609	84 (3,22)	2635	104 (3,95)	0,81 [0,60; 1,08]	0,82 [0,61; 1,08] p=0,1554	-0,01 [-0,02; 0,00] p=0,1517
<sup>1</sup> Datensatz der sekundären Wirksamkeit (SWD). <sup>2</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin. <sup>3</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der sechsmonatigen Therapie (initiale Antikoagulation und parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe) nicht signifikant. Dieses Ergebnis wird auch von der Risikodifferenz und dem Odds Ratio bestätigt (RR=0,82; 95%-

KI: [0,61; 1,08];  $p=0,1554$ ; RD=-0,01; 95%-KI: [-0,02; 0,00];  $p=0,1517$ ; OR=0,81; 95%-KI: [0,60; 1,08]).

Tabelle 4-27: Time-to-Event Analyse für Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban			Enoxaparin/Warfarin			Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin
	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag) [95%-KI]	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag) [95%-KI]	Hazard Ratio <sup>3</sup> [95%-KI] <sup>3</sup> p-Wert <sup>3</sup>
<b>Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2609	6,98	n.b.	2635	8,64	n.b.	0,81 [0,61; 1,08] $p=0,1481$

<sup>1</sup>Datensatz der sekundären Wirksamkeit (SWD).  
<sup>2</sup>Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).  
<sup>3</sup>Hazard Ratio, das Konfidenzintervall und der p-Wert beruhen auf ein proportionales Hazardmodell nach Cox.  
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall;  
vs. = versus.; n.b. = nicht bestimmbar.

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin für das Eintreten des ersten Ereignisses nicht signifikant (HR=0,81; 95%-KI: [0,61; 1,08];  $p=0,1481$ ). Die Ergebnisse sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen während des Gesamtzeitraums.

Im Folgenden wird der Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“ anhand der AMPLIFY-EXT Studie für die Subpopulation der Zulassungspopulation, welche nicht über die ZVT abgedeckt ist, dargestellt. Gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit TVT und LE soll das individuelle Risiko-Nutzen-Verhältnis für jeden Patienten regelmäßig bestimmt werden, damit über die Fortführung der Therapie entschieden werden kann. Bei VKA muss im Besonderen ein mögliches hohes Blutungsrisiko mit dem potentiellen Nutzen abgewogen werden.

Insbesondere für die Fortsetzung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit VKA kann dies im therapeutischen Alltag regelmäßig zu einer neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Abwägung führen. Die AMPLIFY-EXT Studie untersucht, ob Patienten, deren Behandlung nach sechs bis zwölf Monaten abgeschlossen wurde – unter anderem aufgrund eines neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Profil unter VKA – von einer Fortführung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit Apixaban profitieren. Da für diese Patienten bisher im therapeutischen Alltag keine weitere medikamentöse Behandlung indiziert ist, wird dieser Vergleich gegen Placebo als Substitut für „beobachtendes Abwarten“ geführt.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>2</sup>	
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>3</sup>	RD <sup>4</sup> [95%-KI]
<b>Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität (mit Imputation fehlender Werte: 100% der Patienten mit fehlenden Werten in den Apixaban- und Placebo-Gruppen haben ein Ereignis hinsichtlich des Endpunkts erlebt)</b>								
AMPLIFY-EXT (CV185057)	840	32 (3,81)	813	34 (4,18)	829	96 (11,58)	0,33 [0,22; 0,48] p<0,0001	-0,08 [-0,10; -0,05] p<0,0001
							0,36 [0,25; 0,53] p<0,0001	-0,07 [-0,10; -0,05] p<0,0001
<b>Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität (ohne Imputation fehlender Werte)</b>								
AMPLIFY-EXT (CV185057)	840	19 (2,26)	813	14 (1,72)	829	77 (9,29)	0,24 [0,15; 0,40] p<0,0001	-0,07 [-0,09; -0,05]
							0,19 [0,11; 0,33] p<0,0001	-0,08 [-0,10; -0,05]

<sup>1</sup>Datensatz der primären Wirksamkeit (PWD).  
<sup>2</sup>Dargestellt sind Apixaban 2,5 mg vs. Placebo (obere Werte) und Apixaban 5 mg vs. Placebo (untere Werte).  
<sup>3</sup>Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den Test auf Überlegenheit von Apixaban (2,5 mg bzw. 5 mg) gegenüber Placebo.  
<sup>4</sup>Dargestellt sind die RD im Rohwert.  
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.

Quellen: (Pfizer 2013b)

Für den Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“ zeigten beide Dosierungen von Apixaban in der AMPLIFY-EXT Studie eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos gegenüber Placebo (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=0,33; 95%-KI: [0,22; 0,48]; p<0,0001, RD=-0,08; 95%-KI: [-0,10; -0,05]; p<0,0001; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=0,36; 95%-KI: [0,25; 0,53]; p<0,0001, RD=-0,07; 95%-KI: [-0,10; -0,05]; p<0,0001).

Erfolgt keine Imputation fehlender Werte, bestätigt sich die statistisch signifikante Verringerung des Risikos beider Dosierungen von Apixaban gegenüber Placebo (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=0,24; 95%-KI: [0,15; 0,40]; p<0,0001; RD=-0,07; 95%-KI: [-0,09; -0,05]; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=0,19; 95%-KI: [0,11; 0,33]; p<0,0001; RD=-0,08; 95%-KI: [-0,10; -0,05]).

Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden drei weitere Möglichkeiten der Imputation fehlender Datensätze (missings) ausgetestet. Das Ergebnis der signifikanten Überlegenheit von Apixaban bleibt in allen Fällen erhalten.

#### Fazit:

Insgesamt ist aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Kombinationsendpunkt: „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“ im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin abzuleiten. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie besteht aus Kombination einer initialen, parenteralen Antikoagulation mit einem NMH und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE mit VKA und entspricht den Vorgaben des G-BA bezüglich einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

In der Subpopulation der Patienten, die in der prolongierten Sekundärprophylaxe im therapeutischen Alltag unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiterbehandelt würden, wies Apixaban einen Nutzen gegenüber Placebo auf.

#### Begründung:

Für den patientenrelevanten Kombinationsendpunkt: „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin bei Patienten mit gesicherter akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter symptomatischer LE innerhalb der sechsmonatigen Behandlung nicht signifikant (RR=0,82; 95%-KI: [0,61; 1,08]; p=0,1554).

Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen belegt werden.

Für eine Subpopulation der Patienten, die in der prolongierten Sekundärprophylaxe im therapeutischen Alltag unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiterbehandelt würden, zeigten beide Dosierungen von Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos gegenüber Placebo als Substitut für „beobachtendes Abwarten“ (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=0,33; 95%-KI: [0,22; 0,48]; p<0,0001; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=0,36; 95%-KI: [0,25; 0,53]; p<0,0001).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden.*

*Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da die relevanten Studien AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) unterschiedliche Behandlungsarme aufweisen und sich auf unterschiedliche Patientenpopulationen beziehen. Somit sind die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse nicht erfüllt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

#### 4.3.1.3.1.3 Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität – RCT

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität

Studie	Operationalisierung
AMPLIFY (CV185056)	<p>Dieser <u>sekundäre</u> Wirksamkeitsendpunkt beschreibt die Inzidenz einer adjudizierten Kombination aus symptomatischer rezidivierender VTE (definiert als nicht-tödliche proximale TVT oder nicht-tödliche LE) oder kardiovaskuläre Mortalität während der zwölfmonatigen Therapie, wobei nicht-tödliche proximale TVT bzw. nicht-tödliche LE folgende Kategorien umfasst:</p> <p><u>Nicht-tödliche proximale TVT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute symptomatische proximale DVT mit bestätigter proximaler Thrombose, die mindestens die Vene der Kniekehle oder eine weiter proximale Vene betrifft und abgebildet werden kann durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kompressions-Ultrasonographie (CUS), einschließlich Graukeil- oder farbkodierter Dopplersonographie, oder</li> <li>• aufsteigender Kontrast-Phlebographie</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Nicht-tödliche LE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute symptomatische LE mit bestätigter Thrombose, die abgebildet werden kann durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>• einen intraluminellen Fülldefekt in Segmenten oder weiter proximalen Bereichen im Spiral-CT-Bild, oder</li> <li>• einen intraluminellen Fülldefekt oder einen plötzlichen Abbruch von Gefäßen mit einem Durchmesser größer als 2,5 mm im Lungen-Angiogramm, oder</li> <li>• einem Perfusionsdefekt von mindestens 75% in einem Segment mit einem normalen lokalen Ventilationsergebnis (von hoher Wahrscheinlichkeit) im Ventilations/Perfusions-Lungenscan (VPLS)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Kardiovaskuläre Mortalität</u> beschreibt die Inzidenz der kardiovaskulären Todesfälle, die von ICAC adjudiziert wurden und umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiale Todesfälle (z.B. kardiogener Schock, Arrhythmie/plötzlicher (Herz)tod und Herzruptur), und</li> <li>• Vaskuläre bedingte Todesfälle (z.B. VTE-bedingt, tödlicher Schlaganfall, geplatztes Aortenaneurysma und Aortendissektion).</li> </ul> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Studie	Operationalisierung
AMPLIFY-EXT (CV185057)	<p>Dieser <u>sekundäre</u> Wirksamkeitsendpunkt beschreibt die Inzidenz einer adjudizierten Kombination aus symptomatischer rezidivierender VTE (definiert als nicht-tödliche proximale TVT oder nicht-tödliche LE) oder kardiovaskuläre Mortalität während der zwölfmonatigen Therapie, wobei nicht-tödliche proximale TVT bzw. nicht-tödliche LE folgende Kategorien umfasst:</p> <p><u>Nicht-tödliche proximale TVT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute symptomatische proximale DVT mit bestätigter proximaler Thrombose, die mindestens die Vene der Kniekehle oder eine weiter proximale Vene betrifft und abgebildet werden kann durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kompressions-Ultrasonographie (CUS), einschließlich Graukeil- oder farbkodierter Dopplersonographie, oder</li> <li>• aufsteigender Kontrast-Phlebographie</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Nicht-tödliche LE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute symptomatische LE mit bestätigter Thrombose, die abgebildet werden kann durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>• einen intraluminellen Fülldefekt in Segmenten oder weiter proximalen Bereichen im Spiral-CT-Bild, oder</li> <li>• einen intraluminellen Fülldefekt oder einen plötzlichen Abbruch von Gefäßen mit einem Durchmesser größer als 2,5 mm im Lungen-Angiogramm, oder</li> <li>• einem Perfusionsdefekt von mindestens 75% in einem Segment mit einem normalen lokalen Ventilationsergebnis (von hoher Wahrscheinlichkeit) im Ventilations/Perfusions-Lungenscan (VPLS)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Kardiovaskuläre Mortalität</u> beschreibt die Inzidenz der kardiovaskulären Todesfälle, die von ICAC adjudiziert wurden und umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiale Todesfälle (z.B. kardiogener Schock, Arrhythmie/plötzlicher (Herz)tod und Herzruptur), und</li> <li>• Vaskuläre bedingte Todesfälle (z.B. VTE-bedingt, tödlicher Schlaganfall, geplatztes Aortenaneurysma und Aortendissektion).</li> </ul> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLIFY (CV185056)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMPLIFY-EXT (CV185057)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLIFY (CV185056)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMPLIFY-EXT (CV185057)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

#### AMPLIFY (CV185056)

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Behandlung wurde die Studienmedikation mit einem triple-dummy-Design verabreicht. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, denn die Abweichung zwischen den in beiden Therapiearmen randomisierten Patienten und der in der Analyse berücksichtigten ITT-Population ist < 5% (die Abweichung für den Apixaban-Therapiearm betrug 82 von 2691 Patienten und die Abweichung für den Enoxaparin/Warfarin-Therapiearm betrug 69 von 2704 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.



Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Kombinationsendpunkt: „Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität“ als niedrig eingestuft.

#### AMPLIFY-EXT (CV185057)

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. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, da alle randomisierten Patienten zur Auswertung des Endpunkts berücksichtigt wurden. Fehlende Daten wurden imputiert, wobei unterstellt wurde, dass das Ereignis eingetreten ist. Als Sensitivitätsanalyse erfolgte eine Auswertung ohne Imputation fehlender Werte. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Kombinationsendpunkt: „Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität“ als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Kombinationsendpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität“ während des Gesamtzeitraums von sechs Monaten dargestellt.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>
<b>Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2609	61 (2,34)	2635	77 (2,92)	0,79 [0,57; 1,12]	0,80 [0,57; 1,11] p=0,1848	-0,01 [-0,01; 0,00] p=0,1794

<sup>1</sup>Datensatz der sekundären Wirksamkeit (SWD).  
<sup>2</sup>Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin.  
<sup>3</sup>Dargestellt ist die RD im Rohwert.  
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall;  
vs. = versus.

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Kombinationsendpunkt: „Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der sechsmonatigen Therapie (initiale Antikoagulation und parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe) nicht signifikant. Dieses Ergebnis wird auch von der Risikodifferenz und dem Odds Ratio bestätigt (RR=0,80; 95%-KI: [0,57; 1,11]; p=0,1848; RD=-0,01; 95%-KI: [-0,01; 0,00]; p=0,1794; OR=0,79; 95%-KI: [0,57; 1,12]).

Tabelle 4-33: Time-to-Event Analyse für Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban			Enoxaparin/Warfarin			Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin
	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag) [95%-KI]	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag) [95%-KI]	Hazard Ratio <sup>3</sup> [95%-KI] <sup>3</sup> p-Wert <sup>3</sup>
<b>Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2609	5,07	n.b.	2635	6,39	n.b.	0,79 [0,57; 1,11] p=0,1771
<sup>1</sup> Datensatz der sekundären Wirksamkeit (SWD). <sup>2</sup> Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr). <sup>3</sup> Hazard Ratio, das Konfidenzintervall und der p-Wert beruhen auf ein proportionales Hazardmodell nach Cox. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.; n.b. = nicht bestimmbar							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin für das Eintreten des ersten Ereignisses nicht signifikant (HR=0,79; 95%-KI: [0,57; 1,11]; p=0,1771). Die Ereignisrate in den beiden Gruppen ist vergleichbar und die Ergebnisse sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen während des Gesamtzeitraums.

Im Folgenden wird der Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität“ anhand der AMPLIFY-EXT Studie für die Subpopulation der Zulassungspopulation, welche nicht über die ZVT abgedeckt ist, dargestellt. Gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit TVT und LE soll das individuelle Risiko-Nutzen-Verhältnis für jeden Patienten regelmäßig bestimmt werden, damit über die Fortführung der Therapie entschieden werden kann. Bei VKA muss im Besonderen ein mögliches hohes Blutungsrisiko mit dem potentiellen Nutzen abgewogen werden.

Insbesondere für die Fortsetzung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit VKA kann dies im therapeutischen Alltag regelmäßig zu einer neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Abwägung führen. Die AMPLIFY-EXT Studie untersucht, ob Patienten, deren Behandlung nach sechs bis zwölf Monaten abgeschlossen wurde – unter anderem aufgrund eines neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Profil unter VKA – von einer Fortführung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit Apixaban profitieren. Da für diese Patienten bisher im therapeutischen Alltag keine weitere medikamentöse Behandlung indiziert ist, wird dieser Vergleich gegen Placebo als Substitut für „beobachtendes Abwarten“ geführt.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>2</sup>	
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>3</sup>	RD <sup>4</sup> [95%-KI]
<b>Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität (mit Imputation fehlender Werte: 100% der Patienten mit fehlenden Werten in den Apixaban- und Placebo-Gruppen haben ein Ereignis hinsichtlich des Endpunkts erlebt)</b>								
AMPLIFY-EXT (CV185057)	840	27 (3,21)	813	34 (4,18)	829	95 (11,46)	0,23 [0,18; 0,42] p<0,0001	-0,08 [-0,11; -0,06]
							0,37 [0,25; 0,53] p<0,0001	-0,07 [-0,10; -0,05]
<b>Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität (ohne Imputation fehlender Werte)</b>								
AMPLIFY-EXT (CV185057)	840	14 (1,67)	813	14 (1,72)	829	76 (9,17)	0,18 [0,10; 0,32] p<0,0001	-0,08 [-0,10; -0,05]
							0,19 [0,11; 0,33] p<0,0001	-0,07 [-0,10; -0,05]

<sup>1</sup> Datensatz der primären Wirksamkeit (PWD).  
<sup>2</sup> Dargestellt sind Apixaban 2,5 mg vs. Placebo (obere Werte) und Apixaban 5 mg vs. Placebo (untere Werte).  
<sup>3</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den Test auf Überlegenheit von Apixaban (2,5 mg bzw. 5 mg) gegenüber Placebo.  
<sup>4</sup> Dargestellt sind die RD im Rohwert.  
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.

Quellen: (Pfizer 2013b)

Für den Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität“ zeigten beide Dosierungen von Apixaban in der AMPLIFY-EXT Studie eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos gegenüber Placebo (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=0,23; 95%-KI: [0,18; 0,42]; p<0,0001, RD=-0,08; 95%-KI: [-0,11; -0,06];

Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=0,37; 95%-KI: [0,25; 0,53];  $p < 0,0001$ , RD=-0,07; 95%-KI: [-0,10; -0,05]).

Erfolgt keine Imputation fehlender Werte, bestätigt sich die statistisch signifikante Verringerung des Risikos beider Dosierungen von Apixaban gegenüber Placebo (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=0,18; 95%-KI: [0,10; 0,32];  $p < 0,0001$ ; RD=-0,08; 95%-KI: [-0,10; -0,05]; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=0,19; 95%-KI: [0,11; 0,33];  $p < 0,0001$ ; RD=-0,07; 95%-KI: [-0,10; -0,05]).

#### Fazit:

Insgesamt ist aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Kombinationsendpunkt: „Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität“ im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin abzuleiten. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie besteht aus Kombination einer initialen, parenteralen Antikoagulation mit einem NMH und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE mit VKA und entspricht den Vorgaben des G-BA bezüglich einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

In der Subpopulation der Patienten, die in der prolongierten Sekundärprophylaxe im therapeutischen Alltag unter der ZVT nicht weiterbehandelt würden, wies Apixaban einen Nutzen gegenüber Placebo auf.

#### Begründung:

Für den patientenrelevanten Kombinationsendpunkt: „Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin bei Patienten mit gesicherter akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter symptomatischer LE innerhalb der sechsmonatigen Behandlung nicht signifikant (RR=0,80; 95%-KI: [0,57; 1,11];  $p = 0,1848$ ).

Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen belegt werden. Für eine Subpopulation der Patienten, die in der prolongierten Sekundärprophylaxe im therapeutischen Alltag unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiterbehandelt würden, zeigten beide Dosierungen von Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos gegenüber Placebo als Substitut für „beobachtendes Abwarten“ (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=0,23; 95%-KI: [0,18; 0,42];  $p < 0,0001$ ; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=0,37; 95%-KI: [0,25; 0,53];  $p < 0,0001$ ).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt*

*wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da die relevanten Studien AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) unterschiedliche Behandlungsarme aufweisen und sich auf unterschiedliche Patientenpopulationen beziehen. Somit sind die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse nicht erfüllt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

**4.3.1.3.1.4 Gesamtmortalität – RCT**

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
AMPLIFY (CV18505 6)	<p>Dieser <u>sekundäre</u> Wirksamkeitsendpunkt beschreibt die Inzidenz der Todesfälle mit allen Ursachen. Todesfälle wurden durch das ICAC adjudiziert und in VTE-bedingte, kardiovaskuläre und sonstige Todesfälle eingeteilt.</p> <p>Die Kategorie <u>VTE-bedingte Todesfälle</u> umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LE auf der Grundlage sachlicher diagnostischer Tests oder Autopsie, oder</li> <li>• Todesfälle, die nicht auf eine dokumentierte Ursache zurückgeführt werden können und für die TVT oder LE nicht als Ursache ausgeschlossen werden können.</li> </ul> <p>Die Kategorie <u>kardiovaskuläre Todesfälle</u> umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiale Todesfälle (z.B. kardiogener Schock, Arrhythmie/plötzlicher (Herz)tod und Herzruptur), und</li> <li>• Vaskuläre bedingte Todesfälle (z.B. VTE-bedingt, tödlicher Schlaganfall, geplatztes Aortenaneurysma und Aortendissektion).</li> </ul> <p>Die Kategorie <u>sonstige Todesfälle</u> umfasst alle Todesfälle mit einer eindeutigen sonstigen Ursache wie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respiratorische Insuffizienz,</li> <li>• Blutungen (exklusive intrakranielle Blutung),</li> <li>• Infektion/Sepsis,</li> <li>• Neoplastische Erkrankung, oder</li> <li>• Trauma</li> <li>• Selbstmord</li> <li>• Mord.</li> </ul> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

<p>AMPLIFY-EXT (CV185057)</p>	<p>Dieser <u>sekundäre</u> Wirksamkeitsendpunkt beschreibt die Inzidenz der Todesfälle mit allen Ursachen. Todesfälle wurden durch das ICAC adjudiziert und in VTE-bedingte, kardiovaskuläre und sonstige Todesfälle eingeteilt.</p> <p>Die Kategorie <u>VTE-bedingter Todesfälle</u> umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LE auf der Grundlage sachlicher diagnostischer Tests oder Autopsie, oder</li> <li>• Todesfälle, die nicht auf eine dokumentierte Ursache zurückgeführt werden können und für die TVT oder LE nicht als Ursache ausgeschlossen werden können.</li> </ul> <p>Die Kategorie <u>kardiovaskuläre Todesfälle</u> umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiale Todesfälle (z.B. kardiogener Schock, Arrhythmie/plötzlicher (Herz)tod und Herzrptur), und</li> <li>• Vaskuläre bedingte Todesfälle (z.B. VTE-bedingt, tödlicher Schlaganfall, geplatztes Aortenaneurysma und Aortendissektion)</li> </ul> <p>Die Kategorie <u>sonstige Todesfälle</u> umfasst alle Todesfälle mit einer eindeutigen sonstigen Ursache wie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respiratorische Insuffizienz,</li> <li>• Blutungen (exklusive intrakranielle Blutung),</li> <li>• Infektion/Sepsis,</li> <li>• Neoplastische Erkrankung, oder</li> <li>• Trauma</li> <li>• Selbstmord</li> <li>• Mord.</li> </ul> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>
-------------------------------	--

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLIFY (CV185056)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMPLIFY-EXT (CV185057)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

AMPLIFY (CV185056)

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Behandlung wurde die Studienmedikation mit einem triple-dummy-Design verabreicht. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, denn die Abweichung zwischen den in beiden Therapiearmen randomisierten Patienten und der in der Analyse berücksichtigten ITT-Population ist < 5% (die Abweichung für die Apixaban-Therapiearm betrug 82 von 2691 Patienten und die Abweichung für den Enoxaparin/Warfarin-Therapiearm betrug 69 von 2704 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ als niedrig eingestuft.

AMPLIFY-EXT (CV185057)

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. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, da alle randomisierten Patienten zur Auswertung des Endpunkts berücksichtigt wurden. Fehlende Daten wurden imputiert, wobei unterstellt wurde, dass das Ereignis eingetreten ist. Als Sensitivitätsanalyse erfolgte eine Auswertung ohne Imputation fehlender Werte. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ als niedrig eingestuft.

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts „Gesamtmortalität“ für den Gesamtzeitraum von sechs Monaten dargestellt.



Tabelle 4-37: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>
<b>Gesamtmortalität</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2609	41 (1,6)	2635	52 (2,0)	0,79 [0,52; 1,20]	0,79 [0,53; 1,19] p=0,2657	-0,00 [-0,01; 0,00] p=0,2505
<sup>1</sup> Datensatz der sekundären Wirksamkeit (SWD). <sup>2</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) für Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin. <sup>3</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.							

Quellen: (Pfizer 2013a)

Für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der sechsmonatigen Therapie (initiale Antikoagulation und parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe) nicht signifikant. Dieses Ergebnis wird auch von der Risikodifferenz und dem Odds Ratio bestätigt (RR=0,79; 95%-KI: [0,53; 1,19]; RD=-0,00; 95%-KI: [-0,01; 0,00]; OR=0,79; 95%-KI: [0,52; 1,20]).

Tabelle 4-38: Time-to-Event Analyse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban			Enoxaparin/Warfarin			Apixaban vs. Enoxaparin/ Warfarin
	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag) [95%-KI]	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag) [95%-KI]	Hazard Ratio <sup>3</sup> [95%-KI] <sup>3</sup> p-Wert <sup>3</sup>
<b>Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2609	3,40	n.b.	2635	4,29	n.b.	0,79 [0,53; 1,19] p=0,2656
<sup>1</sup> Datensatz der sekundären Wirksamkeit (SWD). <sup>2</sup> Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr). <sup>3</sup> Hazard Ratio, das Konfidenzintervall und der p-Wert beruhen auf ein proportionales Hazardmodell nach Cox. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.; n.b. = nicht bestimmbar.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin für das Eintreten des ersten Ereignisses nicht signifikant (HR=0,79; 95%-KI: [0,53; 1,19]; p=0,2656). Die Ereignisrate in den beiden Gruppen ist vergleichbar und die Ergebnisse sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen während des Gesamtzeitraums.

Im Folgenden wird der Endpunkt „Gesamtmortalität“ anhand der AMPLIFY-EXT Studie für die Subpopulation der Zulassungspopulation, welche nicht über die ZVT abgedeckt ist, dargestellt. Gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit TVT und LE soll das individuelle Risiko-Nutzen-Verhältnis für jeden Patienten regelmäßig bestimmt werden, damit über die Fortführung der Therapie entschieden werden kann. Bei VKA muss im Besonderen ein mögliches hohes Blutungsrisiko mit dem potentiellen Nutzen abgewogen werden.

Insbesondere für die Fortsetzung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit VKA kann dies im therapeutischen Alltag regelmäßig zu einer neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Abwägung führen. Die AMPLIFY-EXT Studie untersucht, ob Patienten, deren Behandlung nach sechs bis zwölf Monaten abgeschlossen wurde – unter anderem aufgrund eines neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Profil unter VKA – von einer Fortführung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit Apixaban profitieren. Da für diese Patienten bisher im therapeutischen Alltag keine weitere medikamentöse Behandlung indiziert ist, wird dieser Vergleich gegen Placebo als Substitut für „beobachtendes Abwarten“ geführt.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>2</sup>	
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>3</sup>	RD <sup>4</sup> [95%-KI]
<b>Gesamtmortalität (mit Imputation fehlender Werte: 100% der Patienten mit fehlenden Werten in den Apixaban- und Placebo-Gruppen haben ein Ereignis hinsichtlich des Endpunkts erlebt)</b>								
AMPLIFY-EXT (CV185057)	840	22 (2,62)	813	25 (3,08)	829	33 (3,98)	0,66 [0,39; 1,12] p=0,1180	-0,01 [-0,03; 0,00]
							0,77 [0,46; 1,28] p=0,3155	-0,01 [-0,03; 0,01]
<b>Gesamtmortalität (ohne Imputation fehlender Werte)</b>								
AMPLIFY-EXT (CV185057)	840	7 (0,83)	813	4 (0,49)	829	14 (1,69)	0,49 [0,20; 1,21] p=0,1156	-0,01 [-0,02; 0,00]
							0,29 [0,10; 0,88] p=0,0200	-0,01 [-0,02; -0,00]
<sup>1</sup> Datensatz der primären Wirksamkeit (PWD). <sup>2</sup> Dargestellt sind Apixaban 2,5 mg vs. Placebo (obere Werte) und Apixaban 5 mg vs. Placebo (untere Werte). <sup>3</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den Test auf Überlegenheit von Apixaban (2,5 mg bzw. 5 mg) gegenüber Placebo. <sup>4</sup> Dargestellt sind die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.								

Quellen: (Pfizer 2013b)

Mit Imputation fehlender Werte für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ war der Unterschied beider Dosierungen von Apixaban gegenüber Placebo nicht signifikant (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=0,66; 95%-KI: [0,39; 1,12]; p=0,1180, RD=-0,01; 95%-KI: [-0,03; 0,00]; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=0,77; 95%-KI: [0,46; 1,28]; p=0,3155, RD=-0,01; 95%-KI: [-0,03; 0,01]). Erfolgte keine Imputation fehlender Werte, konnte eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos von Apixaban 5 mg gegenüber Placebo nachgewiesen werden (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=0,49; 95%-KI: [0,20; 1,21]; p=0,1156, RD=-0,01; 95%-KI: [-0,02; 0,00]; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=0,29; 95%-KI: [0,10; 0,88]; p=0,0200, RD=-0,01; 95%-KI: [-0,02; -0,00]).

**Fazit:**

Insgesamt ist aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtmortalität“ im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin

abzuleiten. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie besteht aus einer Kombination initialer, parenteraler Antikoagulation mit einem NMH und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE mit VKA und entspricht den Vorgaben des G-BA bezüglich einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtmortalität“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin bei Patienten mit gesicherter akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter symptomatischer LE innerhalb der sechsmonatigen Behandlung nicht signifikant (RR=0,79; 95%-KI: [0,53; 1,19]).

Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen belegt werden.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da die relevanten Studien AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) unterschiedliche Behandlungsarme aufweisen und sich auf unterschiedliche Patientenpopulationen beziehen. Somit sind die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse nicht erfüllt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

**4.3.1.3.1.5 Kardiovaskuläre Mortalität – RCT**

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Kardiovaskuläre Mortalität

Studie	Operationalisierung
AMPLIFY (CV185056)	<p>Dieser <u>sekundäre</u> Wirksamkeitsendpunkt beschreibt die Inzidenz der kardiovaskulären Todesfälle, die von ICAC adjudiziert wurden.</p> <p>Die Kategorie <u>kardiovaskuläre Todesfälle</u> umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiale Todesfälle (z.B. kardiogener Schock, Arrhythmie/plötzlicher (Herz)tod und Herzruptur), und</li> <li>• Vaskuläre bedingte Todesfälle (z.B. VTE-bedingt, tödlicher Schlaganfall, geplatztes Aortenaneurysma und Aortendissektion).</li> </ul> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>
AMPLIFY- EXT (CV185057)	<p>Dieser <u>sekundäre</u> Wirksamkeitsendpunkt beschreibt die Inzidenz der kardiovaskulären Todesfälle, die von ICAC adjudiziert wurden.</p> <p>Die Kategorie <u>kardiovaskuläre Todesfälle</u> umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiale Todesfälle (z.B. kardiogener Schock, Arrhythmie/plötzlicher (Herz)tod und Herzruptur), und</li> <li>• Vaskuläre bedingte Todesfälle (z.B. VTE-bedingt, tödlicher Schlaganfall, geplatztes Aortenaneurysma und Aortendissektion).</li> </ul> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kardiovaskuläre Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLIFY (CV185056)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMPLIFY-EXT (CV185057)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

#### AMPLIFY (CV185056)

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Behandlung wurde die Studienmedikation mit einem triple-dummy-Design verabreicht. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, denn die Abweichung zwischen den in beiden Therapiearmen randomisierten Patienten und der in der Analyse berücksichtigten ITT-Population ist < 5% (die Abweichung für den Apixaban-Therapiearm betrug 83 von 2691 Patienten und die Abweichung für den Enoxaparin/Warfarin-Therapiearm betrug 74 von 2704 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ als niedrig eingestuft.

#### AMPLIFY-EXT (CV185057)

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. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, da alle randomisierten Patienten zur Auswertung des Endpunkts berücksichtigt wurden. Fehlende Daten wurden imputiert, wobei unterstellt wurde, dass das Ereignis eingetreten ist. Als Sensitivitätsanalyse erfolgte eine Auswertung ohne Imputation fehlender Werte. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts „Kardiovaskuläre Mortalität“ während des Gesamtzeitraums von sechs Monaten dargestellt.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Kardiovaskuläre Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>
<b>Kardiovaskuläre Mortalität</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2608	15 (0,58)	2630	23 (0,87)	0,65 [0,34; 1,25]	0,65 [0,34; 1,25] p=0,1959	-0,00 [-0,01; 0,00] p=0,1646
<sup>1</sup> Datensatz der sekundären Wirksamkeit (SWD). <sup>2</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin. <sup>3</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der sechsmonatigen Therapie (initiale Antikoagulation und parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe) nicht signifikant. Dieses Ergebnis wird auch von der Risikodifferenz und Odds Ratio bestätigt (RR=0,65; 95%-KI: [0,34; 1,25]; p=0,1959; RD=-0,00; 95%-KI: [-0,01; 0,00]; p=0,1646; OR=0,65; 95%-KI: [0,34; 1,25]).

Tabelle 4-43: Time-to-Event Analyse für Kardiovaskuläre Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban			Enoxaparin/Warfarin			Apixaban vs. Enoxaparin/ Warfarin
	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag) [95%-KI]	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag) [95%-KI]	Hazard Ratio <sup>3</sup> [95%-KI] <sup>3</sup> p-Wert <sup>3</sup>
<b>Kardiovaskuläre Mortalität</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2608	1,23	n.b.	2630	1,88	n.b.	0,65 [0,34; 1,25] p=0,1977
<sup>1</sup> Datensatz der sekundären Wirksamkeit (SWD). <sup>2</sup> Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr). <sup>3</sup> Hazard Ratio, das Konfidenzintervall und der p-Wert beruhen auf ein proportionales Hazardmodell nach Cox. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.; n.b. = nicht bestimmbar							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin für das Eintreten des ersten Ereignisses nicht signifikant (HR=0,65; 95%-KI: [0,34; 1,25]; p=0,1977). Die Ereignisrate in den beiden Therapiearmen ist vergleichbar und die Ergebnisse sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen während des Gesamtzeitraums.

Im Folgenden wird der Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ anhand der AMPLIFY-EXT Studie für die Subpopulation der Zulassungspopulation, welche nicht über die ZVT abgedeckt ist, dargestellt. Gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit TVT und LE soll das individuelle Risiko-Nutzen-Verhältnis für jeden Patienten regelmäßig bestimmt werden, damit über die Fortführung der Therapie entschieden werden kann. Bei VKA muss im Besonderen ein mögliches hohes Blutungsrisiko mit dem potentiellen Nutzen abgewogen werden.

Insbesondere für die Fortsetzung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit VKA kann dies im therapeutischen Alltag regelmäßig zu einer neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Abwägung führen. Die AMPLIFY-EXT Studie untersucht, ob Patienten, deren Behandlung nach sechs bis zwölf Monaten abgeschlossen wurde – unter anderem aufgrund eines neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Profil unter VKA – von einer Fortführung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit Apixaban profitieren. Da für diese Patienten bisher im therapeutischen Alltag keine weitere medikamentöse Behandlung indiziert ist, wird dieser Vergleich gegen Placebo als Substitut für „beobachtendes Abwarten“ geführt.



Tabelle 4-44: Ergebnisse für Kardiovaskuläre Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>2</sup>	
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>3</sup>	RD <sup>4</sup> [95%-KI]
<b>Kardiovaskuläre Mortalität (mit Imputation fehlender Werte: 100% der Patienten mit fehlenden Werten in den Apixaban- und Placebo-Gruppen haben ein Ereignis hinsichtlich des Endpunkts erlebt)</b>								
AMPLIFY-EXT (CV185057)	840	17 (2,02)	813	24 (2,95)	829	29 (3,50)	0,58 [0,32; 1,04] p=0,0658	-0,01 [-0,03; 0,00]
							0,84 [0,50; 1,43] p=0,5288	-0,01 [-0,02; 0,01]
<b>Kardiovaskuläre Mortalität (ohne Imputation fehlender Werte)</b>								
AMPLIFY-EXT (CV185057)	840	2 (0,24)	813	3 (0,37)	829	10 (1,21)	0,20 [0,04; 0,90] p=0,0194	-0,01 [-0,02; 0,00]
							0,31 [0,09; 1,11] p=0,0576	-0,01 [-0,02; 0,00]
<sup>1</sup> Datensatz der primären Wirksamkeit (PWD). <sup>2</sup> Dargestellt sind Apixaban 2,5 mg vs. Placebo (obere Werte) und Apixaban 5 mg vs. Placebo (untere Werte). <sup>3</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den Test auf Überlegenheit von Apixaban (2,5 mg bzw. 5 mg) gegenüber Placebo. <sup>4</sup> Dargestellt sind die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.								

Quellen: (Pfizer 2013b)

Für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ war der Unterschied beider Dosierungen von Apixaban in der AMPLIFY-EXT Studie gegenüber Placebo nicht signifikant (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=0,58; 95%-KI: [0,32; 1,04]; p=0,0658, RD=-0,01; 95%-KI: [-0,03; 0,00]; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=0,84; 95%-KI: [0,50; 1,43]; p=0,5288, RD=-0,01; 95%-KI: [-0,02; 0,01]).

Erfolgt keine Imputation fehlender Werte, weist Apixaban 2,5 mg gegenüber Placebo eine signifikante Verringerung des Risikos auf (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=0,20; 95%-KI: [0,04; 0,90]; p=0,0194; RD=-0,01; 95%-KI: [-0,02; 0,00]; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=0,31; 95%-KI: [0,09; 1,11]; p=0,0576; RD=-0,01; 95%-KI: [-0,02; 0,00]).

Fazit:

Insgesamt ist aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin abzuleiten. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie besteht aus Kombination einer initialen, parenteralen Antikoagulation mit einem NMH und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE mit VKA und entspricht den Vorgaben des G-BA bezüglich einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin bei Patienten mit gesicherter akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter symptomatischer LE innerhalb der sechsmonatigen Behandlung nicht signifikant (RR=0,65; 95%-KI: [0,34; 1,25]; p=0,1959).

Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen belegt werden.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da die relevanten Studien AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) unterschiedliche Behandlungsarme aufweisen und sich auf unterschiedliche Patientenpopulationen beziehen. Somit sind die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse nicht erfüllt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

**4.3.1.3.1.6 VTE-bedingter Tod – RCT**

Tabelle 4-45: Operationalisierung von VTE-bedingter Tod

Studie	Operationalisierung
AMPLIFY (CV185056)	<p>Dieser <u>sekundäre</u> Wirksamkeitsendpunkt beschreibt die Inzidenz der VTE-bedingten Todesfälle, die durch das ICAC adjudiziert wurden.</p> <p>Die Kategorie <u>VTE-bedingte Todesfälle</u> umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LE auf der Grundlage sachlicher diagnostischer Tests oder Autopsie, oder</li> <li>• Todesfälle, die nicht auf eine dokumentierte Ursache zurückgeführt werden können und für die TVT oder LE nicht als Ursache ausgeschlossen werden können.</li> </ul> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>
AMPLIFY- EXT (CV185057)	<p>Dieser <u>sekundäre</u> Wirksamkeitsendpunkt beschreibt die Inzidenz der VTE-bedingten Todesfälle, die durch das ICAC adjudiziert wurden.</p> <p>Die Kategorie <u>VTE-bedingte Todesfälle</u> umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LE auf der Grundlage sachlicher diagnostischer Tests oder Autopsie, oder</li> <li>• Todesfälle, die nicht auf eine dokumentierte Ursache zurückgeführt werden können und für die TVT oder LE nicht als Ursache ausgeschlossen werden können.</li> </ul> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für VTE-bedingter Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLIFY (CV185056)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMPLIFY-EXT (CV185057)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

AMPLIFY (CV185056)

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Behandlung wurde die Studienmedikation mit einem triple-dummy-Design verabreicht. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, denn die Abweichung zwischen den in beiden Therapiearmen randomisierten Patienten und der in der Analyse berücksichtigten ITT-Population ist < 5% (die Abweichung für den Apixaban-Therapiearm betrug 83 von 2691 Patienten und die Abweichung für den Enoxaparin/Warfarin-Therapiearm betrug 74 von 2704 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt: „VTE-bedingter Tod“ als niedrig eingestuft.

AMPLIFY-EXT (CV185057)

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. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, da alle randomisierten Patienten zur Auswertung des Endpunkts berücksichtigt wurden. Fehlende Daten wurden imputiert, wobei unterstellt wurde, dass das Ereignis eingetreten ist. Als Sensitivitätsanalyse erfolgte eine Auswertung ohne Imputation fehlender Werte. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt: „VTE-bedingter Tod“ als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „VTE-bedingter Tod“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts „VTE-bedingter Tod“ während des Gesamtzeitraums von sechs Monaten dargestellt.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für VTE-bedingter Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>
<b>VTE-bedingter Tod</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2608	12 (0,46)	2630	16 (0,61)	0,75 [0,35; 1,59]	0,75 [0,36; 1,59] p=0,4539	-0,00 [-0,01; 0,00] p=0,3224
<sup>1</sup> Datensatz der sekundären Wirksamkeit (SWD). <sup>2</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin. <sup>3</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „VTE-bedingter Tod“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während dem gesamten Behandlungszeitraum (initiale Antikoagulation und parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe) nicht signifikant. Dieses Ergebnis wird auch von der Risikodifferenz und Odds Ratio bestätigt (RR=0,75; 95%-KI: [0,36; 1,59]; p=0,4539; RD=-0,00; 95%-KI:[-0,01; 0,00]; p=0,3224).

Tabelle 4-48: Time-to-Event Analyse für VTE-bedingter Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban			Enoxaparin/Warfarin			Apixaban vs. Enoxaparin/ Warfarin
	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag) [95%-KI]	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag) [95%-KI]	Hazard Ratio <sup>3</sup> [95%-KI] <sup>3</sup> p-Wert <sup>3</sup>
<b>VTE-bedingter Tod</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2608	0,99	n.b.	2630	1,31	n.b.	0,75 [0,35; 1,59] p=0,4516
<sup>1</sup> Datensatz der sekundären Wirksamkeit (SWD). <sup>2</sup> Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr). <sup>3</sup> Hazard Ratio, das Konfidenzintervall und der p-Wert beruhen auf ein proportionales Hazardmodell nach Cox. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.; n.b. = nicht bestimmbar.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „VTE-bedingter Tod“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin für das Eintreten des ersten Ereignisses nicht signifikant (HR=0,75; 95%-KI: [0,35; 1,59]; p=0,4516). Die Ergebnisse sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen während des Gesamtzeitraums.

Im Folgenden wird der Endpunkt „VTE-bedingter Tod“ anhand der AMPLIFY-EXT Studie für die Subpopulation der Zulassungspopulation, welche nicht über die ZVT abgedeckt ist, dargestellt. Gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit TVT und LE soll das individuelle Risiko-Nutzen-Verhältnis für jeden Patienten regelmäßig bestimmt werden, damit über die Fortführung der Therapie entschieden werden kann. Bei VKA muss im Besonderen ein mögliches hohes Blutungsrisiko mit dem potentiellen Nutzen abgewogen werden.

Insbesondere für die Fortsetzung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit VKA kann dies im therapeutischen Alltag regelmäßig zu einer neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Abwägung führen. Die AMPLIFY-EXT Studie untersucht, ob Patienten, deren Behandlung nach sechs bis zwölf Monaten abgeschlossen wurde – unter anderem aufgrund eines neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Profil unter VKA – von einer Fortführung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit Apixaban profitieren. Da für diese Patienten bisher im therapeutischen Alltag keine weitere medikamentöse Behandlung indiziert ist, wird dieser Vergleich gegen Placebo als Substitut für „beobachtendes Abwarten“ geführt.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für VTE-bedingter Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>2</sup>	
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>3</sup>	RD <sup>4</sup> [95%-KI]
<b>VTE-bedingter Tod (mit Imputation fehlender Werte: 100% der Patienten mit fehlenden Werten in den Apixaban- und Placebo-Gruppen haben ein Ereignis hinsichtlich des Endpunkts erlebt)</b>								
AMPLIFY-EXT (CV185057)	840	17	813	24	829	26 (3,14)	0,65	-0,01
		(2,02)		(2,95)			[0,35; 1,18]	[-0,03; 0,00]
							p=0,1530	
							0,94	-0,00
							[0,55; 1,62]	[-0,02; 0,01]
							p=0,8288	
<b>VTE-bedingter Tod (ohne Imputation fehlender Werte)</b>								
AMPLIFY-EXT (CV185057)	840	2 (0,24)	813	3 (0,37)	829	7 (0,84)	0,28	-0,01
							[0,06; 1,37]	[-0,01; 0,00]
							p=0,0936	
							0,45	-0,01
							[0,12; 1,71]	[-0,01; 0,00]
							p=0,2261	
<sup>1</sup> Datensatz der primären Wirksamkeit (PWD). <sup>2</sup> Dargestellt sind Apixaban 2,5 mg vs. Placebo (obere Werte) und Apixaban 5 mg vs. Placebo (untere Werte). <sup>3</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den Test auf Überlegenheit von Apixaban (2,5 mg bzw. 5 mg) gegenüber Placebo. <sup>4</sup> Dargestellt sind die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.								

Quellen: (Pfizer 2013b)

Mit Imputation fehlender Werte wurde für den Endpunkt „VTE-bedingter Tod“ war der Unterschied beider Dosierungen von Apixaban gegenüber Placebo nicht signifikant (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=0,65; 95%-KI: [0,35; 1,18]; p=0,1530, RD=-0,01; 95%-KI: [-0,03; 0,00]; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=0,94; 95%-KI: [0,55; 1,62]; p=0,8288, RD=-0,00; 95%-KI: [-0,02; 0,01]). Dieses Ergebnis bestätigt sich auch, wenn keine Imputation fehlender Werte erfolgt (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=0,28; 95%-KI: [0,06; 1,37]; p=0,0936; RD=-0,01; 95%-KI: [-0,01; 0,00]; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=0,45; 95%-KI: [0,12; 1,71]; p=0,2261; RD=-0,01; 95%-KI: [-0,01; 0,00]).

Fazit:

Insgesamt ist aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „VTE-bedingter Tod“ im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin abzuleiten. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie besteht aus Kombination einer initialen, parenteralen Antikoagulation mit einem NMH und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE mit VKA und entspricht den Vorgaben des G-BA bezüglich einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „VTE-bedingter Tod“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin bei Patienten mit gesicherter akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter symptomatischer LE innerhalb der sechsmonatigen Behandlung nicht signifikant (RR=0,75; 95%-KI: [0,36; 1,59]; p=0,4539).

Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen belegt werden.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da die relevanten Studien AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) unterschiedliche Behandlungsarme aufweisen und sich auf unterschiedliche Patientenpopulationen beziehen. Somit sind die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse nicht erfüllt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.14.3.1.2.1 verwiesen.



**4.3.1.3.1.7 Symptomatische nicht-tödliche TVT – RCT**

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Symptomatische nicht-tödliche TVT

Studie	Operationalisierung
AMPLIFY (CV185056)	<p>Dieser <u>sekundäre</u> Wirksamkeitsendpunkt beschreibt die Inzidenz der adjudizierten symptomatischen nicht-tödlichen TVT, die definiert ist als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neu aufgetretene TVT: <ul style="list-style-type: none"> <li>• abnorme Kompressions-Ultraschographie (CUS), einschließlich Graukeil (grauabgestufter)- oder farbkodierender Dopplersonographie, oder</li> <li>• intralumineller Fülldefekt in der Phlebographie</li> </ul> </li> <li>• Rezidivierende TVT: <ul style="list-style-type: none"> <li>• abnorme Kompressions-Ultraschographie (CUS), wenn die Kompression normal ist oder, wenn vorher nicht-kompressierbar, eine deutliche Zunahme des Durchmessers (4 mm oder mehr) des Thrombus während vollständiger Kompression, oder</li> <li>• Zunahme eines bestehenden intraluminellen Fülldefekts oder ein neuer intralumineller Fülldefekt oder eine Zunahme der nicht-sichtbaren Venen bei bestehendem Abbruch in der Phlebographie</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>
AMPLIFY- EXT (CV185057)	<p>Dieser <u>sekundäre</u> Wirksamkeitsendpunkt beschreibt die Inzidenz der adjudizierten symptomatischen nicht-tödlichen TVT, die definiert ist als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neue aufgetretene TVT: <ul style="list-style-type: none"> <li>• abnorme Kompressions-Ultraschographie (CUS), einschließlich Graukeil (grauabgestufter)- oder farbkodierender Dopplersonographie, oder</li> <li>• intralumineller Fülldefekt in der Phlebographie</li> </ul> </li> <li>• Rezidivierende TVT: <ul style="list-style-type: none"> <li>• abnorme Kompressions-Ultraschographie (CUS), wenn die Kompression normal ist oder, wenn vorher nicht-kompressierbar, eine deutliche Zunahme des Durchmessers (4 mm oder mehr) des Thrombus während vollständiger Kompression, oder</li> <li>• Zunahme eines bestehenden intraluminellen Fülldefekts oder ein neuer intralumineller Fülldefekt oder eine Zunahme der nicht-sichtbaren Venen bei bestehendem Abbruch in der Phlebographie</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatische nicht-tödliche TVT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLIFY (CV185056)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMPLIFY-EXT (CV185057)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

#### AMPLIFY (CV185056)

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Behandlung wurde die Studienmedikation mit einem triple-dummy-Design verabreicht. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, denn die Abweichung zwischen den in beiden Therapiearmen randomisierten Patienten und der in der Analyse berücksichtigten ITT-Population ist < 5% (die Abweichung für die Apixaban-Therapiearm betrug 83 von 2691 Patienten und die Abweichung für den Enoxaparin/Warfarin-Therapiearm betrug 71 von 2704 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Symptomatische nicht-tödliche TVT“ als niedrig eingestuft.

#### AMPLIFY-EXT (CV185057)

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. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, da alle randomisierten Patienten zur Auswertung des Endpunkts berücksichtigt wurden. Fehlende Daten wurden imputiert, wobei unterstellt wurde, dass das Ereignis eingetreten ist. Als Sensitivitätsanalyse erfolgte eine Auswertung ohne Imputation fehlender Werte. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Symptomatische nicht-tödliche TVT“ als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatische nicht-tödliche TVT“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts „Symptomatische nicht-tödliche TVT“ für den Gesamtzeitraum von sechs Monaten dargestellt.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Symptomatische nicht-tödliche TVT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>
<b>Symptomatische nicht-tödliche TVT</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2608	22 (0,84)	2633	35 (1,33)	0,63 [0,37; 1,08]	0,63 [0,37; 1,08] p=0,0901	-0,00 [-0,01; 0,00] p=0,0899
<sup>1</sup> Datensatz der sekundären Wirksamkeit (SWD). <sup>2</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin. <sup>3</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „Symptomatische nicht-tödliche TVT“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der sechsmonatigen Therapie (initiale Antikoagulation und parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe) nicht signifikant. Dieses Ergebnis wird auch von der Risikodifferenz und dem Odds Ratio bestätigt (RR=0,63; 95%-KI: [0,37; 1,08]; p=0,0901; RD=-0,00; 95%-KI: [-0,01; 0,00]; p=0,0899; OR=0,63; 95%-KI: [0,37; 1,08]).

Tabelle 4-53: Time-to-Event Analyse für Symptomatische nicht-tödliche TVT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban			Enoxaparin/Warfarin			Apixaban vs. Enoxaparin/ Warfarin
	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag) [95%-KI]	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag) [95%-KI]	Hazard Ratio <sup>3</sup> [95%-KI] <sup>3</sup> p-Wert <sup>3</sup>
<b>Symptomatische nicht-tödliche TVT</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2608	1,82	n.b.	2633	2,89	n.b.	0,63 [0,37; 1,07] p=0,0890
<sup>1</sup> Datensatz der sekundären Wirksamkeit (SWD). <sup>2</sup> Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr). <sup>3</sup> Hazard Ratio, das Konfidenzintervall und der p-Wert beruhen auf ein proportionales Hazardmodell nach Cox. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus; n.b. = nicht bestimmbar.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „Symptomatische nicht-tödliche TVT“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin für das Eintreten des ersten Ereignisses nicht signifikant (HR=0,63; 95%-KI: [0,37; 1,07]; p=0,0890). Die Ergebnisse sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen während des Gesamtzeitraums.

Im Folgenden wird der Endpunkt „Symptomatische nicht-tödliche TVT“ anhand der AMPLIFY-EXT Studie für die Subpopulation der Zulassungspopulation, welche nicht über die ZVT abgedeckt ist, dargestellt. Gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit TVT und LE soll das individuelle Risiko-Nutzen-Verhältnis für jeden Patienten regelmäßig bestimmt werden, damit über die Fortführung der Therapie entschieden werden kann. Bei VKA muss im Besonderen ein mögliches hohes Blutungsrisiko mit dem potentiellen Nutzen abgewogen werden.

Insbesondere für die Fortsetzung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit VKA kann dies im therapeutischen Alltag regelmäßig zu einer neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Abwägung führen. Die AMPLIFY-EXT Studie untersucht, ob Patienten, deren Behandlung nach sechs bis zwölf Monaten abgeschlossen wurde – unter anderem aufgrund eines neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Profil unter VKA – von einer Fortführung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit Apixaban profitieren. Da für diese Patienten bisher im therapeutischen Alltag keine weitere medikamentöse Behandlung indiziert ist, wird dieser Vergleich gegen Placebo als Substitut für „beobachtendes Abwarten“ geführt.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Symptomatische nicht-tödliche TVT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>2</sup>	
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>3</sup>	RD <sup>4</sup> [95%-KI]
<b>Symptomatische nicht-tödliche TVT (mit Imputation fehlender Werte: 100% der Patienten mit fehlenden Werten in den Apixaban- und Placebo-Gruppen haben ein Ereignis hinsichtlich des Endpunkts erlebt)</b>								
AMPLIFY-EXT (CV185057)	840	19 (2,26)	813	28 (3,44)	829	72 (8,69)	0,26 [0,16; 0,43] p<0,0001	-0,06 [-0,09; -0,04]
							0,40 [0,26; 0,61] p<0,0001	-0,05 [-0,08; -0,03]
<b>Symptomatische nicht-tödliche TVT (ohne Imputation fehlender Werte)</b>								
AMPLIFY-EXT (CV185057)	840	6 (0,71)	813	8 (0,98)	829	53 (6,39)	0,11 [0,05; 0,26] p<0,0001	-0,06 [-0,07; -0,04]
							0,15 [0,07; 0,32] p<0,0001	-0,05 [-0,07; -0,04]

<sup>1</sup> Datensatz der primären Wirksamkeit (PWD).  
<sup>2</sup> Dargestellt sind Apixaban 2,5 mg vs. Placebo (obere Werte) und Apixaban 5 mg vs. Placebo (untere Werte).  
<sup>3</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den Test auf Überlegenheit von Apixaban (2,5 mg bzw. 5 mg) gegenüber Placebo.  
<sup>4</sup> Dargestellt sind die RD im Rohwert.  
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.

Quellen: (Pfizer 2013b)

Für den Endpunkt „Symptomatische nicht-tödliche TVT“ zeigten beide Dosierungen von Apixaban in der AMPLIFY-EXT Studie eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos gegenüber Placebo (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=0,26; 95%-KI: [0,16; 0,43]; p<0,0001, RD=-0,06; 95%-KI: [-0,09; -0,04]; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=0,40; 95%-KI: [0,26; 0,61]; p<0,0001, RD=-0,05; 95%-KI: [-0,08; -0,03]). Dieses Ergebnis bestätigt sich auch ohne Imputation fehlender Werte (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=0,11; 95%-KI: [0,05; 0,26]; p<0,0001, RD=-0,06; 95%-KI: [-0,07; -0,04]; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=0,15; 95%-KI: [0,07; 0,32]; p<0,0001, RD=-0,05; 95%-KI: [-0,07; -0,04]).

Fazit:

Insgesamt ist aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Symptomatische nicht-tödliche TVT“ im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin abzuleiten. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie besteht aus Kombination einer initialen, parenteralen Antikoagulation mit einem NMH und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE mit VKA und entspricht den Vorgaben des G-BA bezüglich einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

In der Subpopulation der Patienten, die in der prolongierten Sekundärprophylaxe im therapeutischen Alltag unter der ZVT nicht weiterbehandelt würden, wies Apixaban einen Nutzen gegenüber Placebo auf.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Symptomatische nicht-tödliche TVT“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin bei Patienten mit gesicherter akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter symptomatischer LE innerhalb der sechsmonatigen Behandlung nicht signifikant (RR=0,63; 95%-KI: [0,37; 1,08]; p=0,0901).

Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen belegt werden. Für eine Subpopulation der Patienten, die in der prolongierten Sekundärprophylaxe im therapeutischen Alltag unter der ZVT nicht weiterbehandelt würden, zeigten beide Dosierungen von Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos gegenüber Placebo als Substitut für „beobachtendes Abwarten“ (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=0,26; 95%-KI: [0,16; 0,43]; p<0,0001; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=0,40; 95%-KI: [0,26; 0,61]; p<0,0001;).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da die relevanten Studien AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) unterschiedliche Behandlungsarme aufweisen und sich auf unterschiedliche Patientenpopulationen beziehen. Somit sind die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse nicht erfüllt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.14.3.1.2.1 verwiesen.

**4.3.1.3.1.8 Symptomatische nicht-tödliche LE – RCT**

Tabelle 4-55: Operationalisierung von Symptomatische nicht-tödliche LE

Studie	Operationalisierung
AMPLIFY (CV185056)	<p>Dieser <u>sekundäre</u> Wirksamkeitsendpunkt beschreibt die Inzidenz der adjudizierten symptomatischen nicht-tödlichen LE, die definiert ist als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute oder rezidivierende symptomatische LE mit einem der folgenden Befunde: <ul style="list-style-type: none"> <li>• einem neuen intraluminellen Fülldefekt in den Segmenten oder weiter proximalen Bereichen im Spiral-CT-Bild,</li> <li>• einem neuen intraluminellen Fülldefekt oder eine Ausweitung eines bestehenden Defekts, oder ein neuer plötzlicher Verschluss von Gefäßen mit einem Durchmesser größer als 2,5 mm im Lungen-Angiogramm,</li> <li>• einem Perfusionsdefekt von mindestens 75% in einem Segment mit einem lokalen normalen Ventilationsergebnis (von hoher Wahrscheinlichkeit) im Ventilations/Perfusions-Lungenscan (VPLS), oder</li> <li>• der Darstellung einer neuen oder rezidivierenden LE durch nicht-convulsive Spiral-CT, Lungen-Angiographie oder Ventilations-/Perfusions-Lungenscan (VPLS) mit Beweis einer neuen oder ausgedehnten TVT in den unteren Extremitäten durch Kompressions-Ultraschall oder Phlebographie</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>
AMPLIFY-EXT (CV185057)	<p>Dieser <u>sekundäre</u> Wirksamkeitsendpunkt beschreibt die Inzidenz der adjudizierten symptomatischen nicht-tödlichen LE, die definiert ist als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute oder rezidivierende symptomatische LE mit einem der folgenden Befunde: <ul style="list-style-type: none"> <li>• einem neuen intraluminellen Fülldefekt in den Segmenten oder weiter proximalen Bereichen im Spiral-CT-Bild,</li> <li>• einem neuen intraluminellen Fülldefekt oder eine Ausweitung eines bestehenden Defekts, oder ein neuer plötzlicher Verschluss von Gefäßen mit einem Durchmesser größer als 2,5 mm im Lungen-Angiogramm,</li> <li>• einem Perfusionsdefekt von mindestens 75% in einem Segment mit einem lokalen normalen Ventilationsergebnis (von hoher Wahrscheinlichkeit) im Ventilations/Perfusions-Lungenscan (VPLS), oder</li> <li>• der Darstellung einer neuen oder rezidivierenden LE durch nicht-convulsive Spiral-CT, Lungen-Angiographie oder Ventilations-/Perfusions-Lungenscan (VPLS) mit Beweis einer neuen oder ausgedehnten TVT in den unteren Extremitäten durch Kompressions-Ultraschall oder Phlebographie</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatische nicht-tödliche LE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLIFY (CV185056)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMPLIFY-EXT (CV185057)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

#### AMPLIFY (CV185056)

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Behandlung wurde die Studienmedikation mit einem triple-dummy-Design verabreicht. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, denn die Abweichung zwischen den in beiden Therapiearmen randomisierten Patienten und der in der Analyse berücksichtigten ITT-Population ist < 5% (die Abweichung für die Apixaban-Therapiearm betrug 85 von 2691 Patienten und die Abweichung für den Enoxaparin/Warfarin-Therapiearm betrug 72 von 2704 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Symptomatische nicht-tödliche LE“ als niedrig eingestuft.

#### AMPLIFY-EXT (CV185057)

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. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, da alle randomisierten Patienten zur Auswertung des Endpunkts berücksichtigt wurden. Fehlende Daten wurden imputiert, wobei unterstellt wurde, dass das Ereignis eingetreten ist. Als Sensitivitätsanalyse erfolgte eine Auswertung ohne Imputation fehlender Werte. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.



Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Symptomatische nicht-tödliche LE“ als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatische nicht-tödliche LE“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts „Symptomatische nicht-tödliche LE“ während des Gesamtzeitraums von sechs Monaten dargestellt.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Symptomatische nicht-tödliche LE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>
<b>Symptomatische nicht-tödliche LE</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2606	27 (1,04)	2632	25 (0,95)	1,09 [0,63; 1,89]	1,09 [0,64; 1,88] p=0,7463	0,00 [-0,00; 0,01] p=0,7054
<sup>1</sup> Datensatz der sekundären Wirksamkeit (SWD). <sup>2</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin. <sup>3</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „Symptomatische nicht-tödliche LE“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der sechsmonatigen Therapie (initiale Antikoagulation und parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe) nicht signifikant. Dieses Ergebnis wird auch von der Risikodifferenz und Odds Ratio bestätigt (RR=1,09; 95%-KI: [0,64; 1,88]; p=0,7463; RD=0,00; 95%-KI: [-0,00; 0,01]; p=0,7054; OR=1,09; 95%-KI: [0,63; 1,89]).

Tabelle 4-58: Time-to-Event Analyse für Symptomatische nicht-tödliche LE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban			Enoxaparin/Warfarin			Apixaban vs. Enoxaparin/ Warfarin
	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag) [95%-KI]	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag) [95%-KI]	Hazard Ratio <sup>3</sup> [95%-KI] <sup>3</sup> p-Wert <sup>3</sup>
<b>Symptomatische nicht-tödliche LE</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2606	2,23	n.b.	2632	2,06	n.b.	1,09 [0,63; 1,87] p=0,7611
<sup>1</sup> Datensatz der sekundären Wirksamkeit (SWD). <sup>2</sup> Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr). <sup>3</sup> Hazard Ratio, das Konfidenzintervall und der p-Wert beruhen auf ein proportionales Hazardmodell nach Cox. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus; n.b. = nicht bestimmbar							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „Symptomatische nicht-tödliche LE“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin für das Eintreten des ersten Ereignisses nicht signifikant (HR=1,09; 95%-KI: [0,63; 1,87]; p=0,7611). Die Ergebnisse sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen während des Gesamtzeitraums.

Im Folgenden wird der Endpunkt „Symptomatische nicht-tödliche LE“ anhand der AMPLIFY-EXT Studie für die Subpopulation der Zulassungspopulation, welche nicht über die ZVT abgedeckt ist, dargestellt. Gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit TVT und LE soll das individuelle Risiko-Nutzen-Verhältnis für jeden Patienten regelmäßig bestimmt werden, damit über die Fortführung der Therapie entschieden werden kann. Bei VKA muss im Besonderen ein mögliches hohes Blutungsrisiko mit dem potentiellen Nutzen abgewogen werden.

Insbesondere für die Fortsetzung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit VKA kann dies im therapeutischen Alltag regelmäßig zu einer neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Abwägung führen. Die AMPLIFY-EXT Studie untersucht, ob Patienten, deren Behandlung nach sechs bis zwölf Monaten abgeschlossen wurde – unter anderem aufgrund eines neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Profil unter VKA – von einer Fortführung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit Apixaban profitieren. Da für diese Patienten bisher im therapeutischen Alltag keine weitere medikamentöse Behandlung indiziert ist, wird dieser Vergleich gegen Placebo als Substitut für „beobachtendes Abwarten“ geführt.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Symptomatische nicht-tödliche LE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>2</sup>	
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>3</sup>	RD <sup>4</sup> [95%-KI]
<b>Symptomatische nicht-tödliche LE (mit Imputation fehlender Werte: 100% der Patienten mit fehlenden Werten in den Apixaban- und Placebo-Gruppen haben ein Ereignis hinsichtlich des Endpunkts erlebt)</b>								
AMPLIFY-EXT (CV185057)	840	23 (2,74)	813	25 (3,08)	829	37 (4,46)	0,61 [0,37; 1,01] p=0,0542	-0,02 [-0,03; 0,00]
							0,68 [0,42; 1,14] p=0,1329	-0,01 [-0,03; 0,01]
<b>Symptomatische nicht-tödliche LE (ohne Imputation fehlender Werte)</b>								
AMPLIFY-EXT (CV185057)	840	8 (0,95)	813	4 (0,49)	829	15 (1,81)	0,51 [0,22; 1,21] p=0,1205	-0,01 [-0,02; -0,00]
							0,27 [0,09; 0,80] p=0,0115	-0,01 [-0,02; -0,00]

<sup>1</sup> Datensatz der primären Wirksamkeit (PWD).  
<sup>2</sup> Dargestellt sind Apixaban 2,5 mg vs. Placebo (obere Werte) und Apixaban 5 mg vs. Placebo (untere Werte).  
<sup>3</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den Test auf Überlegenheit von Apixaban (2,5 mg bzw. 5 mg) gegenüber Placebo.  
<sup>4</sup> Dargestellt sind die RD im Rohwert.  
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.

Quellen: (Pfizer 2013b)

Mit Imputation fehlender Werte wurde für den Endpunkt „Symptomatische nicht-tödliche LE“ war der Unterschied beider Dosierungen von Apixaban gegenüber Placebo nicht signifikant (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=0,61; 95%-KI: [0,37; 1,01]; p=0,0542, RD=-0,02; 95%-KI: [-0,03; 0,00]; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=0,68; 95%-KI: [0,42; 1,14]; p=0,1329, RD=-0,01; 95%-KI: [-0,03; 0,01]).

Erfolgt keine Imputation fehlender Werte, konnte eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos von Apixaban 5 mg gegenüber Placebo nachgewiesen werden (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=0,51; 95%-KI: [0,22; 1,21]; p=0,1205; RD=-0,01; 95%-KI: [-0,02; -0,00]; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=0,27; 95%-KI: [0,09; 0,80]; p=0,0115; RD=-0,01; 95%-KI: [-0,02; -0,00]).

Fazit:

Insgesamt ist aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Symptomatische nicht-tödliche LE“ im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin abzuleiten. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie besteht aus Kombination einer initialen, parenteralen Antikoagulation mit einem NMH und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE mit VKA und entspricht den Vorgaben des G-BA bezüglich einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Symptomatische nicht-tödliche LE“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin bei Patienten mit gesicherter akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter symptomatischer LE innerhalb der sechsmonatigen Behandlung nicht signifikant (RR=1,09; 95%-KI: [0,64; 1,88]; p=0,7463).

Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen belegt werden.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da die relevanten Studien AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) unterschiedliche Behandlungsarme aufweisen und sich auf unterschiedliche Patientenpopulationen beziehen. Somit sind die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse nicht erfüllt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

**4.3.1.3.1.9 Schwere Blutung – RCT**

Tabelle 4-60: Operationalisierung von Schwere Blutung

Studie	Operationalisierung
AMPLIFY (CV185056)	<p>Dieser <u>primäre</u> Sicherheitsendpunkt beschreibt die Inzidenz der adjudizierten schweren Blutung während der sechsmonatigen Therapie. Schwere Blutung war (in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis“) definiert als eine klinisch akute Blutung, die von einem oder mehreren der folgenden Umstände begleitet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobinabfall <math>\geq 2</math> g/dL</li> <li>• Transfusion von zwei oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentrat</li> <li>• Blutung, welche mindestens in einer der folgenden, kritischen Körperregionen auftrat: <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> intrakraniell,</li> <li><input type="checkbox"/> intraspinal,</li> <li><input type="checkbox"/> intraokulär (innerhalb des Auges; eine konjunktivale Blutung wurde nicht als intraokulare Blutung gewertet),</li> <li><input type="checkbox"/> perikardial,</li> <li><input type="checkbox"/> intraartikulär,</li> <li><input type="checkbox"/> intramuskulär mit Kompartmentsyndrom,</li> <li><input type="checkbox"/> retroperitoneal</li> </ul> </li> <li>• Blutung mit tödlichem Ausgang</li> </ul> <p>Schwere Blutungen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert), klinisch relevante nicht schwere Blutungen und kleinere Blutungen wurden nicht durch das Gremium bestätigt.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p>

Studie	Operationalisierung
AMPLIFY-EXT (CV185057)	<p>Dieser <u>primäre</u> Sicherheitsendpunkt beschreibt die Inzidenz der adjudizierten schweren Blutung während der zwölfmonatigen Therapie. Schwere Blutung war (in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis“) definiert als eine klinisch akute Blutung, die von einem oder mehreren der folgenden Umständen begleitet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobinabfall <math>\geq 2</math> g/dL</li> <li>• Transfusion von zwei oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentrat</li> <li>• Blutung, welche mindestens in einer der folgenden, kritischen Körperregionen auftrat:                         <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> intrakraniell,</li> <li><input type="checkbox"/> intraspinal,</li> <li><input type="checkbox"/> intraokulär (innerhalb des Auges; eine konjunktivale Blutung wurde nicht als intraokulare Blutung gewertet),</li> <li><input type="checkbox"/> perikardial,</li> <li><input type="checkbox"/> intraartikulär,</li> <li><input type="checkbox"/> intramuskulär mit Kompartmentsyndrom,</li> <li><input type="checkbox"/> retroperitoneal</li> </ul> </li> <li>• Blutung mit tödlichem Ausgang</li> </ul> <p>Schwere Blutungen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert), klinisch relevante nicht schwere Blutungen und kleinere Blutungen wurden nicht durch das Gremium bestätigt.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p>

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwere Blutung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLIFY (CV185056)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMPLIFY-EXT (CV185057)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

AMPLIFY (CV185056)

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Behandlung wurde die Studienmedikation mit einem triple-dummy-Design verabreicht. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, denn der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung ist  $< 5\%$  (die Abweichung für den Apixaban-Therapiearm betrug 15 von 2691 Patienten und die Abweichung für den Enoxaparin/Warfarin-Therapiearm betrug 15 von 2704 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Schwere Blutung“ als niedrig eingestuft.

AMPLIFY-EXT (CV185057)

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 Studienmedikation erhalten haben. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, da der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung  $< 5\%$  ist (die Abweichung für den Apixaban-Therapiearm betrug 0 von 840 bzw. 3 von 814 Patienten und die Abweichung für den Placebo-Therapiearm betrug 3 von 829 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Schwere Blutung“ als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere Blutung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts „Schwere Blutung“ während des Gesamtzeitraums von sechs Monaten dargestellt. Es wurde ein hierarchisches Testen durchgeführt.

Bei Nachweis der Nicht-Unterlegenheit wurde die Überlegenheit von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin für den primären Sicherheitsendpunkt „Schwere Blutung“ anhand eines zweiseitigen Tests zum Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$  getestet. Wenn die Überlegenheit von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin für „Schwere Blutung“ nachgewiesen war, wurde die Überlegenheit weiter in Bezug auf den primären Wirksamkeitsendpunkt

„Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ anhand eines zweiseitigen Tests zum Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$  getestet. Bei Nachweis der Überlegenheit für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurde die Überlegenheit von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin letztendlich für den sekundären Sicherheitsendpunkt „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“ anhand eines zweiseitigen Tests zum Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$  getestet.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Schwere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>
<b>Schwere Blutung</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	15 (0,56)	2689	49 (1,82)	0,30 [0,17; 0,54]	0,31 [0,17; 0,55] p<0,0001	-0,01 [-0,02; -0,01]

<sup>1</sup>Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD).  
<sup>2</sup>Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) Test auf Überlegenheit von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin.  
<sup>3</sup>Dargestellt ist die RD im Rohwert.  
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Nachdem Nicht-Unterlegenheit von Apixaban hinsichtlich des Kombinationsendpunkts: „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ nachgewiesen war, wurde der Endpunkt „Schwere Blutung“ im Rahmen des hierarchischen Testens auf Überlegenheit getestet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Für den Endpunkt „Schwere Blutung“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Überlegenheit im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der sechsmonatigen Therapie (initiale Antikoagulation und parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe), wobei Apixaban mit einer ca. 70%igen relativen Risikoreduktion im Vergleich zu Enoxaparin/Warfarin verbunden ist (RR=0,31; 95%-KI: [0,17; 0,55]; p<0,0001; RD=-0,01; 95%-KI: [-0,02; -0,01]). Dieses Ergebnis wird auch von der Odds Ratio bestätigt (OR=0,30; 95%-KI: [0,17; 0,54]).

Aufgrund der Empfehlung der EMA (European Medicines Agency (EMA) 1999) wird der Endpunkt „Schwere Blutung“ zusätzlich nach einem Zeitraum von neun Tagen ausgewertet. Zusätzlich werden auch die Ergebnisse nach neun Tagen bis zum Ende der Behandlungszeit nach sechs Monaten dargestellt.



Tabelle 4-63: 9-Tages-Auswertung für Schwere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n <sup>3</sup> (%)	N <sup>1</sup>	n <sup>3</sup> (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>4</sup> [95%-KI]
<b>Schwere Blutung</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	3 (0,11)	2689	17 (0,63)	0,18 [0,05; 0,60]	0,18 [0,05; 0,60] p=0,0017	-0,01 [-0,01; -0,00]
<sup>1</sup> Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD). <sup>2</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) auf Überlegenheit von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin. <sup>3</sup> Ein Patient kann in den ersten neun Tagen und ab Tag zehn bis zum Ende des Behandlungszeitraums ein Ereignis haben und kann in beiden Zeiträumen auftauchen. <sup>4</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „Schwere Blutung“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Überlegenheit im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der ersten neun Behandlungstage. Diese Überlegenheit wurde sowohl anhand des RR als auch der RD gezeigt, wobei Apixaban mit einer ca. 80 %igen relativen Risikoreduktion im Vergleich zu Enoxaparin/Warfarin verbunden ist (RR=0,18; 95%-KI: [0,05; 0,60]; p=0,0017; RD=-0,01; 95%-KI: [-0,01; -0,00]). Dieses Ergebnis wird auch von dem Odds Ratio bestätigt (OR=0,18; 95%-KI: [0,05; 0,60]).

Tabelle 4-64 Post-9-Tages-Auswertung für Schwere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n <sup>3</sup> (%)	N <sup>1</sup>	n <sup>3</sup> (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD [95%-KI]
<b>Schwere Blutung</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	12 (0,45)	2689	32 (1,19)	0,37 [0,19; 0,72]	0,38 [0,19; 0,73] p=0,0024	-0,01 [-0,01; -0,00]
<sup>1</sup> Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD). <sup>2</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) auf Überlegenheit von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin. <sup>3</sup> Ein Patient kann in den ersten neun Tagen und ab Tag zehn bis zum Ende des Behandlungszeitraums ein Ereignis haben und kann in beiden Zeiträumen auftauchen. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Im Zeitraum ab Tag zehn bis zum Ende des Behandlungszeitraums wies Apixaban ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin auf (RR=0,38; 95%-KI: [0,19; 0,73]; p=0,0024; RD=-0,01; 95%-KI: [-0,01; -0,00]). Dieses Ergebnis wird auch vom Odds Ratio bestätigt (OR=0,37; 95%-KI: [0,19; 0,72]).

Im Folgenden wird der Endpunkt „Schwere Blutung“ anhand der AMPLIFY-EXT Studie für die Subpopulation der Zulassungspopulation, welche nicht über die ZVT abgedeckt ist, dargestellt. Gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit TVT und LE soll das individuelle Risiko-Nutzen-Verhältnis für jeden Patienten regelmäßig bestimmt werden, damit über die Fortführung der Therapie entschieden werden kann. Bei VKA muss im Besonderen ein mögliches hohes Blutungsrisiko mit dem potentiellen Nutzen abgewogen werden.

Insbesondere für die Fortsetzung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit VKA kann dies im therapeutischen Alltag regelmäßig zu einer neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Abwägung führen. Die AMPLIFY-EXT Studie untersucht, ob Patienten, deren Behandlung nach sechs bis zwölf Monaten abgeschlossen wurde – unter anderem aufgrund eines neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Profil unter VKA – von einer Fortführung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit Apixaban profitieren. Da für diese Patienten bisher im therapeutischen Alltag keine weitere medikamentöse Behandlung indiziert ist, wird dieser Vergleich gegen Placebo als Substitut für „beobachtendes Abwarten“ geführt.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Schwere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>2</sup>	
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	RR <sup>3</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>4</sup>	RD <sup>3</sup> [95%-KI]
<b>Schwere Blutung</b>								
AMPLIFY- EXT (CV185057)	840	2 (0,24)	811	1 (0,12)	826	4 (0,48)	0,49 [0,09; 2,64] p=0,3925	-0,00 [-0,01; 0,00]
							0,25 [0,03; 2,24] p=0,1775	-0,00 [-0,01; 0,00]
<sup>1</sup> Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD). <sup>2</sup> Dargestellt sind Apixaban 2,5 mg vs. Placebo (obere Werte) und Apixaban 5 mg vs. Placebo (untere Werte). <sup>3</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert. <sup>4</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den Test auf Überlegenheit von Apixaban (2,5 mg bzw. 5 mg) gegenüber Placebo. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.								

Quellen: (Pfizer 2013b)

Für den Endpunkt „Schwere Blutung“ war der Unterschied beider Dosierungen von Apixaban gegenüber Placebo nicht signifikant (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=0,49; 95%-KI: [0,09; 2,64]; p=0,3925, RD=-0,00; 95%-KI: [-0,01; 0,00]; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=0,25; 95%-KI: [0,03; 2,24]; p=0,1775, RD=-0,00; 95%-KI: [-0,01; 0,00]).

Fazit:

Insgesamt ist aus den vorgelegten Daten ein **beträchtlicher** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Schwere Blutung“ im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin abzuleiten. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie besteht aus Kombination einer initialen, parenteralen Antikoagulation mit einem NMH und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE mit VKA und entspricht den Vorgaben des G-BA bezüglich einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

In der Subpopulation der Patienten die in der prolongierten Sekundärprophylaxe im therapeutischen Alltag unter der ZVT nicht weiterbehandelt würden, wies Apixaban gegenüber Placebo kein unterschiedliches Blutungsrisiko auf.

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Schwere Blutung“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Überlegenheit im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin bei Patienten mit

gesicherter akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter symptomatischer LE innerhalb der sechsmonatigen Behandlung. Das Risiko für das Eintreten einer schweren Blutung war um etwa 70 % reduziert (RR=0,31; 95%-KI: [0,17; 0,55];  $p < 0,0001$ ).

Die Reduzierung „Schwerer Blutung“ stellt eine Vermeidung schwerwiegender Krankheitsfolgen gemäß Arzneimittelverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) dar.

Für eine Subpopulation der Patienten, die in der prolongierten Sekundärprophylaxe im therapeutischen Alltag unter der ZVT nicht weiterbehandelt würden, war der Unterschied beider Dosierungen von Apixaban gegenüber Placebo als Substitut für „beobachtendes Abwarten“ nicht signifikant (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=0,49; 95%-KI: [0,09; 2,64];  $p = 0,3925$ ; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=0,25; 95%-KI: [0,03; 2,24];  $p = 0,1775$ ).

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der AMPLIFY (CV185056) Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da die relevanten Studien AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) unterschiedliche Behandlungsarme aufweisen und sich auf unterschiedliche Patientenpopulationen beziehen. Somit sind die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse nicht erfüllt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

**4.3.1.3.1.10 Klinisch relevante nicht schwere Blutung – RCT**

Tabelle 4-66: Operationalisierung von Klinisch relevante nicht schwere Blutung

Studie	Operationalisierung
AMPLIFY (CV185056)	<p>Dieser <u>sekundäre</u> Sicherheitsendpunkt beschreibt die Inzidenz der adjudizierten klinisch relevanten nicht schweren Blutung während der sechsmonatigen Therapie. Klinisch relevante nicht schwere 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 Umständen begleitet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jegliche Blutung, die die Hämodynamik beeinflusst</li> <li>• jegliche Blutung, die zur Hospitalisierung führt</li> <li>• subkutane Hämatome, die größer als 25 cm<sup>2</sup> oder - im Fall einer traumatischen Ursache - 100 cm<sup>2</sup> sind</li> <li>• intramuskuläre Hämatome, die durch Ultrasonographie bestätigt wurden</li> <li>• Nasenbluten (Epistaxis), das länger als 5 Minuten andauert, sich wiederholt (2 oder mehr Blutungen mit mehr als einzelnen Flecken auf einem Taschentuch innerhalb von 24 Stunden) oder zu einer Intervention (Tamponieren oder Elektrokoagulation) führt</li> <li>• Zahnfleischbluten, das spontan auftritt (ohne Zusammenhang zum Essen oder Zähneputzen), oder länger als 5 Minuten dauert</li> <li>• Hämaturie, die makroskopisch und spontan oder mehr als 24 Stunden nach Einsatz von Instrumenten (Operation oder Katheter-Einsatz) auftritt</li> <li>• Makroskopische, gastrointestinale Hämorrhagie mit mindestens einem Eintreten von Meläna (Teerstuhl) oder Hämotemesis (Erbrechen von Blut) und, sofern klinisch manifest, mit positiven Ergebnissen eines Tests auf okkultes Blut im Stuhl</li> <li>• rektaler Blutverlust mit mehr als einigen Flecken auf dem Toilettenpapier</li> <li>• Hämoptyse (Bluthusten) mit mehr als einigen Flecken im Auswurf, der nicht im Zusammenhang mit einer Lungenembolie auftritt oder</li> <li>• jegliche andere Blutung, die klinische Konsequenzen für den Patienten hat wie etwa <ul style="list-style-type: none"> <li>□ eine medizinische Intervention, die Notwendigkeit für ausserplanmässigen Arztkontakt (Visite oder ärztliche Telefonberatung) oder vorübergehendes Aussetzen einer Studienmedikation oder</li> <li>□ Schmerzen oder Beeinträchtigung bei der Verrichtung von Tätigkeiten des täglichen Lebens</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p>
AMPLIFY- EXT (CV185057)	<p>Dieser <u>sekundäre</u> Sicherheitsendpunkt beschreibt die Inzidenz der adjudizierten klinisch relevanten nicht schweren Blutung während der zwölfmonatigen Therapie. Klinisch relevante nicht schwere 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 Umständen begleitet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jegliche Blutung, die die Hämodynamik beeinflusst</li> <li>• jegliche Blutung, die zur Hospitalisierung führt</li> <li>• subkutane Hämatome, die größer als 25 cm<sup>2</sup> oder - im Fall einer traumatischen Ursache - 100 cm<sup>2</sup> sind</li> <li>• intramuskuläre Hämatome, die durch Ultrasonographie bestätigt wurden</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nasenbluten (Epistaxis), das länger als 5 Minuten andauert, sich wiederholt (2 oder mehr Blutungen mit mehr als einzelnen Flecken auf einem Taschentuch innerhalb von 24 Stunden) oder zu einer Intervention (Tamponieren oder Elektrokoagulation) führt</li> <li>• Zahnfleischbluten, das spontan auftritt (ohne Zusammenhang zum Essen oder Zähneputzen), oder länger als 5 Minuten dauert</li> <li>• Hämaturie, die makroskopisch und spontan oder mehr als 24 Stunden nach Einsatz von Instrumenten (Operation oder Katheter-Einsatz) auftritt</li> <li>• Makroskopische, gastrointestinale Hämorrhagie mit mindestens einem Eintreten von Meläna (Teerstuhl) oder Hämotemesis (Erbrechen von Blut) und, sofern klinisch manifest mit positiven Ergebnissen eines Tests auf okkultes Blut im Stuhl</li> <li>• rektaler Blutverlust mit mehr als einigen Flecken auf dem Toilettenpapier</li> <li>• Hämoptyse (Bluthusten) mit mehr als einigen Flecken im Auswurf, der nicht im Zusammenhang mit einer Lungenembolie auftritt oder</li> <li>• jegliche andere Blutung, die klinische Konsequenzen für den Patienten hat wie etwa <ul style="list-style-type: none"> <li>□ eine medizinische Intervention, die Notwendigkeit für ausserplanmässigen Arztkontakt (Visite oder ärztliche Telefonberatung) oder vorübergehendes Aussetzen einer Studienmedikation oder</li> <li>□ Schmerzen oder Beeinträchtigung bei der Verrichtung von Tätigkeiten des täglichen Lebens</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p>

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Klinisch relevante nicht schwere Blutung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLIFY (CV185056)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMPLIFY-EXT (CV185057)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

AMPLIFY (CV185056)

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Behandlung wurde die Studienmedikation mit einem triple-dummy-Design verabreicht. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, denn der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung ist  $< 5\%$  (die Abweichung für den Apixaban-Therapiearm betrug 15 von 2691 Patienten und die Abweichung für den Enoxaparin/Warfarin-Therapiearm betrug 15 von 2704 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht schwere Blutung“ als niedrig eingestuft.

AMPLIFY-EXT (CV185057)

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. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, da alle randomisierten Patienten zur Auswertung des Endpunkts berücksichtigt wurden. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, da der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung  $< 5\%$  ist (die Abweichung für den Apixaban-Therapiearm betrug 0 von 840 bzw. 3 von 814 Patienten und die Abweichung für den Placebo-Therapiearm betrug 3 von 829 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht schwere Blutung“ als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht schwere Blutung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts „Klinisch relevante nicht schwere Blutung“ während des Gesamtzeitraums von sechs Monaten dargestellt.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Klinisch relevante nicht schwere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup> [95%-KI]
<b>Klinisch relevante nicht schwere Blutung</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	103 (3,85)	2689	215 (8,0)	0,46 [0,36; 0,58]	0,48 [0,38; 0,60] p<0,0001	-0,04 [-0,05; -0,03]
<sup>1</sup> Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD). <sup>2</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin. <sup>3</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht schwere Blutung“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der sechsmonatigen Therapie (initiale Antikoagulation und parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe). Dieses Ergebnis wird auch von der Risikodifferenz und Odds Ratio bestätigt (RR=0,48; 95%-KI: [0,38; 0,60]; p<0,0001; RD=-0,04; 95%-KI: [-0,05; -0,03]; OR=0,46; 95%-KI: [0,36; 0,58]).

Aufgrund der Empfehlung der EMA (European Medicines Agency EMA 1999) wird der Endpunkt „Klinisch relevante nicht schwere Blutung“ zusätzlich nach einem Zeitraum von neun Tagen ausgewertet. Zusätzlich werden auch die Ergebnisse nach neun Tagen bis zum Ende der Behandlungszeit nach sechs Monaten dargestellt.



Tabelle 4-69: 9-Tages-Auswertung für Klinisch relevante nicht schwere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n <sup>3</sup> (%)	N <sup>1</sup>	n <sup>3</sup> (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>4</sup> [95%-KI]
<b>Klinisch relevante nicht schwere Blutung</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	24 (0,90)	2689	50 (1,86)	0,47 [0,29; 0,77]	0,48 [0,30; 0,78] p=0,0022	-0,01 [-0,01; -0,00]
<sup>1</sup> Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD). <sup>2</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) für Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin. <sup>3</sup> Ein Patient kann in den ersten neun Tagen und ab Tag zehn bis zum Ende des Behandlungszeitraums ein Ereignis haben und kann in beiden Zeiträumen auftauchen. <sup>4</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht schwere Blutung“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der ersten neun Behandlungstage. Diese Überlegenheit wurde sowohl anhand des RR als auch der RD gezeigt (RR=0,48; 95%-KI: [0,30; 0,78]; p=0,0022; RD=-0,01; 95%-KI: [-0,01; -0,00]). Dieses Ergebnis wird auch vom Odds Ratio bestätigt (OR=0,47; 95%-KI: [0,29; 0,77]).

Tabelle 4-70: Post-9-Tages-Auswertung für klinisch relevante nicht schwere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n <sup>3</sup> (%)	N <sup>1</sup>	n <sup>3</sup> (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>4</sup> [95%-KI]
<b>Klinisch relevante nicht schwere Blutung</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	84 (3,14)	2689	172 (6,40)	0,47 [0,36; 0,62]	0,49 [0,38; 0,63] p<0,0001	-0,03 [-0,04; -0,02]
<sup>1</sup> Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD). <sup>2</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) für Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin. <sup>3</sup> Ein Patient kann in den ersten neun Tagen und ab Tag zehn bis zum Ende des Behandlungszeitraums ein Ereignis haben und kann in beiden Zeiträumen auftauchen. <sup>4</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Im Zeitraum ab Tag zehn bis zum Ende des Behandlungszeitraums wies Apixaban ebenfalls eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin auf (RR=0,49; 95%-KI: [0,38; 0,63]; p<0,0001; RD=-0,03; 95%-KI: [-0,04; -0,02]). Dieses Ergebnis wird auch vom Odds Ratio bestätigt (OR=0,47; 95%-KI: [0,36; 0,62]).

Im Folgenden wird der Endpunkt „Klinisch relevante nicht schwere Blutung“ anhand der AMPLIFY-EXT Studie für die Subpopulation der Zulassungspopulation, welche nicht über die ZVT abgedeckt ist, dargestellt. Gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit TVT und LE soll das individuelle Risiko-Nutzen-Verhältnis für jeden Patienten regelmäßig bestimmt werden, damit über die Fortführung der Therapie entschieden werden kann. Bei VKA muss im Besonderen ein mögliches hohes Blutungsrisiko mit dem potentiellen Nutzen abgewogen werden.

Insbesondere für die Fortsetzung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit VKA kann dies im therapeutischen Alltag regelmäßig zu einer neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Abwägung führen. Die AMPLIFY-EXT Studie untersucht, ob Patienten, deren Behandlung nach sechs bis zwölf Monaten abgeschlossen wurde – unter anderem aufgrund eines neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Profil unter VKA – von einer Fortführung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit Apixaban profitieren. Da für diese Patienten bisher im therapeutischen Alltag keine weitere medikamentöse Behandlung indiziert ist, wird dieser Vergleich gegen Placebo als Substitut für „beobachtendes Abwarten“ geführt.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Klinisch relevante nicht schwere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>2</sup>	
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>3</sup>	RD <sup>4</sup> [95%-KI]
<b>Klinisch relevante nicht schwere Blutung</b>								
AMPLIFY-EXT (CV185057)	840	25 (2,98)	811	34 (4,19)	826	19 (2,30)	1,29 [0,72; 2,33] p=0,3932	0,01 [-0,01; 0,02]
							1,82 [1,05; 3,18] p=0,0310	0,02 [0,00; 0,04]
<sup>1</sup> Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD). <sup>2</sup> Dargestellt sind Apixaban 2,5 mg vs. Placebo und Apixaban 5 mg vs. Placebo. <sup>3</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den Test auf Überlegenheit von Apixaban (2,5 mg bzw. 5 mg) gegenüber Placebo. <sup>4</sup> Dargestellt sind die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.								

Quellen: (Pfizer 2013b)

Für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht schwere Blutung“ zeigte Placebo in der AMPLIFY-EXT Studie eine statisch signifikante Verringerung des Risikos gegenüber Apixaban 5 mg, während sich für Apixaban 2,5 mg kein Unterschied ergab (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=1,29; 95%-KI: [0,72; 2,33]; p=0,3932, RD=0,01; 95%-KI: [-0,01; 0,02]; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=1,82; 95%-KI: [1,05; 3,18]; p=0,0310, RD=0,02; 95%-KI: [0,00; 0,04]). Bei Apixaban 5 mg BID handelt es sich um eine für diese Therapiephase nicht zugelassene Dosierung.

#### Fazit:

Insgesamt ist aus den vorgelegten Daten ein **beträchtlicher** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Klinisch relevante nicht schwere Blutung“ im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin abzuleiten. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie besteht aus Kombination einer initialen, parenteralen Antikoagulation mit einem NMH und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE mit VKA und entspricht den Vorgaben des G-BA bezüglich einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Klinisch relevante nicht schwere Blutung“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin bei Patienten mit gesicherter akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter symptomatischer LE innerhalb der sechsmonatigen Behandlung. Das Risiko für das Eintreten einer klinisch relevanten nicht schweren Blutung war deutlich reduziert (RR=0,48; 95%-KI: [0,38; 0,60];  $p < 0,0001$ ).

Die Reduzierung „Klinisch relevanter nicht schwerer Blutung“ stellt eine bedeutsame Vermeidung nicht schwerwiegender Nebenwirkungen gemäß Arzneimittelverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) dar.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der AMPLIFY (CV185056) Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da die relevanten Studien AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) unterschiedliche Behandlungsarme aufweisen und sich auf unterschiedliche Patientenpopulationen beziehen. Somit sind die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse nicht erfüllt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

**4.3.1.3.1.11 Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung – RCT**

Tabelle 4-72: Operationalisierung von schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung

Studie	Operationalisierung
AMPLIFY (CV185056)	<p>Dieser <u>sekundäre</u> Sicherheitsendpunkt beschreibt die Inzidenz einer adjudizierten Kombination aus schwerer Blutung oder klinisch relevanter nicht schwerer Blutung während der sechsmonatigen Therapie.</p> <p><u>Schwere 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 Umständen begleitet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobinabfall <math>\geq 2</math> g/dL</li> <li>• Transfusion von zwei oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentrat</li> <li>• Blutung, welche mindestens in einer der folgenden, kritischen Körperregionen auftrat: <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> intrakraniell,</li> <li><input type="checkbox"/> intraspinal,</li> <li><input type="checkbox"/> intraokulär (innerhalb des Auges; eine konjunktivale Blutung wurde nicht als intraokulare Blutung gewertet),</li> <li><input type="checkbox"/> perikardial,</li> <li><input type="checkbox"/> intraartikulär,</li> <li><input type="checkbox"/> intramuskulär mit Kompartmentsyndrom,</li> <li><input type="checkbox"/> retroperitoneal</li> </ul> </li> <li>• Blutung mit tödlichem Ausgang</li> </ul> <p><u>Klinisch relevante nicht schwere 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 Umständen begleitet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jegliche Blutung, die die Hämodynamik beeinflusst</li> <li>• jegliche Blutung, die zur Hospitalisierung führt</li> <li>• subkutane Hämatome, die größer als 25 cm<sup>2</sup> oder - im Fall einer traumatischen Ursache - 100 cm<sup>2</sup> sind</li> <li>• intramuskuläre Hämatome, die durch Ultrasonographie bestätigt wurden</li> <li>• Nasenbluten (Epistaxis), das länger als 5 Minuten andauert, sich wiederholt (2 oder mehr Blutungen mit mehr als einzelnen Flecken auf einem Taschentuch innerhalb von 24 Stunden) oder zu einer Intervention (Tamponieren oder Elektrokoagulation) führt</li> <li>• Zahnfleischbluten, das spontan auftritt (ohne Zusammenhang zum Essen oder Zähneputzen), oder länger als 5 Minuten dauert</li> <li>• Hämaturie, die makroskopisch und spontan oder mehr als 24 Stunden nach Einsatz von Instrumenten (Operation oder Katheter-Einsatz) auftritt</li> <li>• Makroskopische, gastrointestinale Hämorrhagie mit mindestens einem Eintreten von Meläna (Teerstuhl) oder Hämotemesis (Erbrechen von Blut) und, sofern klinisch manifest mit positiven Ergebnissen eines Tests auf okkultes Blut im Stuhl</li> <li>• rektaler Blutverlust mit mehr als einigen Flecken auf dem Toilettenpapier</li> <li>• Hämoptyse (Bluthusten) mit mehr als einigen Flecken im Auswurf, der nicht im Zusammenhang mit einer Lungenembolie auftritt oder</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jegliche andere Blutung, die klinische Konsequenzen für den Patienten hat wie etwa <ul style="list-style-type: none"> <li>□ eine medizinische Intervention, die Notwendigkeit für ausserplanmässigen Arztkontakt (Visite oder ärztliche Telefonberatung) oder vorübergehendes Aussetzen einer Studienmedikation oder</li> <li>□ Schmerzen oder Beeinträchtigung bei der Verrichtung von Tätigkeiten des täglichen Lebens</li> </ul> </li> </ul> <p>Schwere Blutung und klinisch relevante nicht schwere Blutung wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p>
AMPLIFY-EXT (CV185057)	<p>Dieser <u>sekundäre</u> Sicherheitsendpunkt beschreibt die Inzidenz einer adjudizierten Kombination aus schwerer Blutung oder klinisch relevanter nicht schwerer Blutung während der zwölfmonatigen Therapie.</p> <p><u>Schwere 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 Umständen begleitet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobinabfall <math>\geq 2</math> g/dL</li> <li>• Transfusion von zwei oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentrat</li> <li>• Blutung, welche mindestens in einer der folgenden, kritischen Körperregionen auftrat: <ul style="list-style-type: none"> <li>□ intrakraniell,</li> <li>□ intraspinal,</li> <li>□ intraokulär (innerhalb des Auges; eine konjunktivale Blutung wurde nicht als intraokulare Blutung gewertet),</li> <li>□ perikardial,</li> <li>□ intraartikulär,</li> <li>□ intramuskulär mit Kompartmentsyndrom,</li> <li>□ retroperitoneal</li> </ul> </li> <li>• Blutung mit tödlichem Ausgang</li> </ul> <p><u>Klinisch relevante nicht schwere 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 Umständen begleitet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jegliche Blutung, die die Hämodynamik beeinflusst</li> <li>• jegliche Blutung, die zur Hospitalisierung führt</li> <li>• subkutane Hämatome, die größer als 25 cm<sup>2</sup>, oder - im Fall einer traumatischen Ursache - 100 cm<sup>2</sup> sind</li> <li>• intramuskuläre Hämatome, die durch Ultrasonographie bestätigt wurden</li> <li>• Nasenbluten (Epistaxis), das länger als 5 Minuten andauert, sich wiederholt (2 oder mehr Blutungen mit mehr als einzelnen Flecken auf einem Taschentuch innerhalb von 24 Stunden) oder zu einer Intervention (Tamponieren oder Elektrokoagulation) führt</li> <li>• Zahnfleischbluten, das spontan auftritt (ohne Zusammenhang zum Essen oder Zähneputzen), oder länger als 5 Minuten dauert</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämaturie, die makroskopisch und spontan oder mehr als 24 Stunden nach Einsatz von Instrumenten (Operation oder Katheter-Einsatz) auftritt</li> <li>• Makroskopische, gastrointestinale Hämorrhagie mit mindestens einem Eintreten von Meläna (Teerstuhl) oder Hämotemesis (Erbrechen von Blut) und, sofern klinisch manifest mit positiven Ergebnissen eines Tests auf okkultes Blut im Stuhl</li> <li>• rektaler Blutverlust mit mehr als einigen Flecken auf dem Toilettenpapier</li> <li>• Hämoptyse (Bluthusten) mit mehr als einigen Flecken im Auswurf, der nicht im Zusammenhang mit einer Lungenembolie auftritt oder</li> <li>• jegliche andere Blutung, die klinische Konsequenzen für den Patienten hat wie etwa <ul style="list-style-type: none"> <li>□ eine medizinische Intervention, die Notwendigkeit für ausserplanmässigen Arztkontakt (Visite oder ärztliche Telefonberatung) oder vorübergehendes Aussetzen einer Studienmedikation oder</li> <li>□ Schmerzen oder Beeinträchtigung bei der Verrichtung von Tätigkeiten des täglichen Lebens</li> </ul> </li> </ul> <p>Schwere Blutung und klinisch relevante nicht schwere Blutung wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p>
--	--

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLIFY (CV185056)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMPLIFY-EXT (CV185057)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

#### AMPLIFY (CV185056)

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Behandlung wurde die Studienmedikation mit einem triple-dummy-Design verabreicht. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten

berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, denn der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung ist  $< 5\%$  (die Abweichung für den Apixaban-Therapiearm betrug 15 von 2691 Patienten und die Abweichung für den Enoxaparin/Warfarin-Therapiearm betrug 15 von 2704 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für Endpunkt: „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“ als niedrig eingestuft.

#### AMPLIFY-EXT (CV185057)

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. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, da alle randomisierten Patienten zur Auswertung des Endpunkts berücksichtigt wurden. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, da der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung  $< 5\%$  ist (die Abweichung für den Apixaban-Therapiearm betrug 0 von 840 bzw. 3 von 814 Patienten und die Abweichung für den Placebo-Therapiearm betrug 3 von 829 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt: „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“ als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“ während des Gesamtzeitraums von sechs Monaten dargestellt.



Tabelle 4-74: Ergebnisse für schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup> [95%-KI]
<b>Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	115 (4,30)	2689	261 (9,71)	0,52 [0,45; 0,59]	0,44 [0,36; 0,55] p<0,0001	-0,05 [-0,06, -0,04]
<sup>1</sup> Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD). <sup>2</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) Test von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin. <sup>3</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der sechsmonatigen Therapie (initiale Antikoagulation und parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe). Diese Überlegenheit wurde sowohl anhand des RR als auch der RD gezeigt (RR=0,44; 95%-KI: [0,36; 0,55]; p<0,0001; RD=-0,05; 95%-KI: [-0,06, -0,04]) Dieses Ergebnis wird auch vom Odds Ratio bestätigt (OR=0,52; 95%-KI: [0,45; 0,59]).

Aufgrund der Empfehlung der EMA (European Medicines Agency EMA 1999) wird der Endpunkt „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“ zusätzlich nach einem Zeitraum von neun Tagen ausgewertet. Zusätzlich werden auch die Ergebnisse nach neun Tagen bis zum Ende der Behandlungszeit nach sechs Monaten dargestellt.

Tabelle 4-75: 9-Tages-Auswertung für schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n <sup>3</sup> (%)	N <sup>1</sup>	n <sup>3</sup> (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>4</sup> [95%-KI]
<b>Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	27 (1,01)	2689	66 (2,45)	0,40 [0,26; 0,63]	0,41 [0,26; 0,64] p<0,0001	-0,01 [-0,02; -0,01]
<sup>1</sup> Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD). <sup>2</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) Test von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin. <sup>3</sup> Ein Patient kann in den ersten neun Tagen und ab Tag zehn bis zum Ende des Behandlungszeitraums ein Ereignis haben und kann in beiden Zeiträumen auftauchen. <sup>4</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Überlegenheit im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der ersten neun Behandlungstage. Diese Überlegenheit wurde sowohl anhand des RR als auch der RD gezeigt (RR=0,41; 95%-KI: [0,26; 0,64]; p<0,0001; RD=-0,01; 95%-KI: [-0,02; -0,01]). Dieses Ergebnis wird auch von der Odds Ratio bestätigt (OR=0,40; 95%-KI: [0,26; 0,63]).

Tabelle 4-76: Post-9-Tages-Auswertung für schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n <sup>3</sup> (%)	N <sup>1</sup>	n <sup>3</sup> (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>4</sup> [95%-KI]
<b>Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	93 (3,48)	2689	202 (7,51)	0,44 [0,34; 0,57]	0,46 [0,36; 0,59] p<0,0001	-0,04 [-0,05; -0,03]
<sup>1</sup> Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD). <sup>2</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin. <sup>3</sup> Ein Patient kann in den ersten neun Tagen und ab Tag zehn bis zum Ende des Behandlungszeitraums ein Ereignis haben und kann in beiden Zeiträumen auftauchen. <sup>4</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Im Zeitraum ab Tag zehn bis zum Ende des Behandlungszeitraums zeigte Apixaban ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin (RR=0,46; 95%-KI: [0,36; 0,59]; p<0,0001; RD=-0,04; 95%-KI: [-0,05; -0,03]). Dieses Ergebnis wurde auch vom Odds Ratio bestätigt (OR=0,44; 95%-KI: [0,34; 0,57]).

Im Folgenden wird der Endpunkt „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“ anhand der AMPLIFY-EXT Studie für die Subpopulation der Zulassungspopulation, welche nicht über die ZVT abgedeckt ist, dargestellt. Gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit TVT und LE soll das individuelle Risiko-Nutzen-Verhältnis für jeden Patienten regelmäßig bestimmt werden, damit über die Fortführung der Therapie entschieden werden kann. Bei VKA muss im Besonderen ein mögliches hohes Blutungsrisiko mit dem potentiellen Nutzen abgewogen werden.

Insbesondere für die Fortsetzung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit VKA kann dies im therapeutischen Alltag regelmäßig zu einer neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Abwägung führen. Die AMPLIFY-EXT Studie untersucht, ob Patienten, deren Behandlung nach sechs bis zwölf Monaten abgeschlossen wurde – unter anderem aufgrund eines neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Profil unter VKA – von einer Fortführung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit Apixaban profitieren. Da für diese Patienten bisher im therapeutischen Alltag keine weitere medikamentöse Behandlung indiziert ist, wird dieser Vergleich gegen Placebo als Substitut für „beobachtendes Abwarten“ geführt.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>2</sup>	
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>3</sup>	RD <sup>4</sup> [95%-KI]
<b>Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung</b>								
AMPLIFY-EXT (CV185057)	840	27	811	35	826	22	1,20	0,00
		(3,21)		(4,32)		(2,66)	[0,69; 2,10]	[-0,01; 0,02]
							p=0,5148	
							1,62	0,02
							[0,96; 2,73]	[-0,00; 0,03]
							p=0,0706	
<sup>1</sup> Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD). <sup>2</sup> Dargestellt sind Apixaban 2,5 mg vs. Placebo (obere Werte) und Apixaban 5 mg vs. Placebo (untere Werte). <sup>3</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den Test auf Überlegenheit von Apixaban (2,5 mg bzw. 5 mg) gegenüber Placebo. <sup>4</sup> Dargestellt sind die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.								

Quellen: (Pfizer 2013b)

Für den Endpunkt „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“ war der Unterschied beider Dosierungen von Apixaban gegenüber Placebo nicht signifikant (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=1,20; 95%-KI: [0,69; 2,10]; p=0,5148, RD=0,00; 95%-KI: [-0,01; 0,02]; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=1,62; 95%-KI: [0,96; 2,73]; p=0,0706, RD=0,02; 95%-KI: [-0,00; 0,03]).

Fazit:

Insgesamt ist aus den vorgelegten Daten ein **beträchtlicher** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“ im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin abzuleiten. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie besteht aus Kombination einer initialen, parenteralen Antikoagulation mit einem NMH und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE mit VKA und entspricht den Vorgaben des G-BA bezüglich einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Überlegenheit im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin bei Patienten mit gesicherter akuter symptomatischer proximaler TVT

oder akuter symptomatischer LE innerhalb der sechsmonatigen Behandlung. Das relative Risiko für das Eintreten einer schweren oder klinisch relevanten nicht schweren Blutung war deutlich reduziert (RR 0,44; 95%-KI: [0,36; 0,55];  $p < 0,0001$ ).

Die Reduzierung „Schwerer oder klinisch relevanter nicht schwerer Blutung“ stellt zumindest eine bedeutsame Vermeidung nicht schwerwiegender Nebenwirkungen gemäß Arzneimittelverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) dar.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der AMPLIFY (CV185056) Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da die relevanten Studien AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) unterschiedliche Behandlungsarme aufweisen und sich auf unterschiedliche Patientenpopulationen beziehen. Somit sind die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse nicht erfüllt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

**4.3.1.3.1.12 Kleinere Blutung – RCT**

Tabelle 4-78: Operationalisierung von Kleinere Blutung

Studie	Operationalisierung
AMPLIFY (CV185056)	Dieser sekundäre Sicherheitsendpunkt beschreibt die Inzidenz der adjudizierten kleineren Blutung während der sechsmonatigen Therapie. Kleinere Blutung war (in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)“) definiert als eine klinisch akute Blutung, die weder die Kriterien einer ISTH schweren Blutung noch die einer ISTH klinisch relevanten, nicht schweren Blutung erfüllte.  Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.
AMPLIFY-EXT (CV185057)	Dieser sekundäre Sicherheitsendpunkt beschreibt die Inzidenz der adjudizierten kleineren Blutung während der zwölfmonatigen Therapie. Kleinere Blutung war (in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)“) definiert als eine klinisch akute Blutung, die weder die Kriterien einer ISTH schweren Blutung noch die einer ISTH klinisch relevanten, nicht schweren Blutung erfüllte.  Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kleinere Blutung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLIFY (CV185056)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMPLIFY-EXT (CV185057)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.***AMPLIFY (CV185056)**

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Behandlung wurde die Studienmedikation mit einem triple-dummy-Design verabreicht. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, denn der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung ist < 5% (die Abweichung für den Apixaban-

Therapiearm betrug 15 von 2691 Patienten und die Abweichung für den Enoxaparin/Warfarin-Therapiearm betrug 15 von 2704 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Kleinere Blutung“ als niedrig eingestuft.

#### AMPLIFY-EXT (CV185057)

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. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, da alle randomisierten Patienten zur Auswertung des Endpunkts berücksichtigt wurden. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, da alle randomisierten Patienten zur Auswertung des Endpunkts berücksichtigt wurden. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, da der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung  $< 5\%$  ist (die Abweichung für den Apixaban-Therapiearm betrug 0 von 840 bzw. 3 von 814 Patienten und die Abweichung für den Placebo-Therapiearm betrug 3 von 829 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Kleinere Blutung“ als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Kleinere Blutung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts „Kleinere Blutung“ während des Gesamtzeitraums von sechs Monaten dargestellt.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Kleinere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup> [95%-KI]
<b>Kleinere Blutung</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	313 (11,70)	2689	505 (18,78)	0,56 [0,48; 0,65]	0,62 [0,54; 0,70] p<0,0001	-0,07 [-0,08; -0,05]
<sup>1</sup> Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD). <sup>2</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin. <sup>3</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „Kleinere Blutung“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der sechsmonatigen Therapie (initiale Antikoagulation und parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe). Dieses Ergebnis wird auch von der Risikodifferenz und Odds Ratio bestätigt (RR=0,62; 95%-KI: [0,54; 0,70]; p<0,0001; RD=-0,07; 95%-KI: [-0,08; -0,05]; OR=0,56; 95%-KI: [0,48; 0,65]).

Aufgrund der Empfehlung der EMA (European Medicines Agency EMA 1999) wird der Endpunkt „Kleinere Blutung“ zusätzlich nach einem Zeitraum von neun Tagen ausgewertet. Zusätzlich werden auch die Ergebnisse nach neun Tagen bis zum Ende der Behandlungszeit nach sechs Monaten dargestellt.



Tabelle 4-81: 9-Tages-Auswertung für Kleinere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n <sup>3</sup> (%)	N <sup>1</sup>	n <sup>3</sup> (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>4</sup> [95%-KI]
<b>Kleinere Blutung</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	95 (3,55)	2689	172 (6,40)	0,53 [0,41; 0,68]	0,55 [0,43; 0,70] p<0,0001	-0,03 [-0,04; -0,02]
<sup>1</sup> Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD). <sup>2</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin. <sup>3</sup> Ein Patient kann in den ersten neun Tagen und ab Tag zehn bis zum Ende des Behandlungszeitraums ein Ereignis haben und kann in beiden Zeiträumen auftauchen. <sup>4</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „Kleinere Blutung“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der ersten neun Behandlungstage. Dieses Ergebnis wird auch von der Risikodifferenz und dem Odds Ratio bestätigt (RR=0,55; 95%-KI: [0,43; 0,70]; p<0,0001; RD=-0,03; 95%-KI: [-0,04; -0,02]; OR=0,53; 95%-KI: [0,41; 0,68]).

Tabelle 4-82: Post-9-Tages-Auswertung für Kleinere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n <sup>3</sup> (%)	N <sup>1</sup>	n <sup>3</sup> (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>4</sup> [95%-KI]
<b>Kleinere Blutung</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	244 (9,12)	2689	396 (14,73)	0,57 [0,48; 0,68]	0,62 [0,53; 0,71] p<0,0001	-0,05 [-0,07; -0,03]
<sup>1</sup> Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD). <sup>2</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin. <sup>3</sup> Ein Patient kann in den ersten neun Tagen und ab Tag zehn bis zum Ende des Behandlungszeitraums ein Ereignis haben und kann in beiden Zeiträumen auftauchen. <sup>4</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Im Zeitraum ab Tag zehn bis zum Ende des Behandlungszeitraums wies Apixaban ebenfalls eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin auf (RR=0,62; 95%-KI: [0,53; 0,71]; p<0,0001; RD=-0,05; 95%-KI: [-0,07; -0,03]). Dieses Ergebnis wurde auch vom Odds Ratio bestätigt (OR=0,57; 95%-KI: [0,48; 0,68]).

Im Folgenden wird der Endpunkt „Kleinere Blutung“ anhand der AMPLIFY-EXT Studie für die Subpopulation der Zulassungspopulation, welche nicht über die ZVT abgedeckt ist, dargestellt. Gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit TVT und LE soll das individuelle Risiko-Nutzen-Verhältnis für jeden Patienten regelmäßig bestimmt werden, damit über die Fortführung der Therapie entschieden werden kann. Bei VKA muss im Besonderen ein mögliches hohes Blutungsrisiko mit dem potentiellen Nutzen abgewogen werden.

Insbesondere für die Fortsetzung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit VKA kann dies im therapeutischen Alltag regelmäßig zu einer neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Abwägung führen. Die AMPLIFY-EXT Studie untersucht, ob Patienten, deren Behandlung nach sechs bis zwölf Monaten abgeschlossen wurde – unter anderem aufgrund eines neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Profil unter VKA – von einer Fortführung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit Apixaban profitieren. Da für diese Patienten bisher im therapeutischen Alltag keine weitere medikamentöse Behandlung indiziert ist, wird dieser Vergleich gegen Placebo als Substitut für „beobachtendes Abwarten“ geführt.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Kleinere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>2</sup>	
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>3</sup>	RD <sup>4</sup> [95%-KI]
<b>Kleinere Blutung</b>								
AMPLIFY- EXT (CV185057)	840	75	811	98	826	58	1,26 [0,91; 1,75] p=0,1691	0,02 [-0,01; 0,04]
		(8,93)	(12,08)	(7,02)			1,70 [1,25; 2,31] p=0,0006	0,04 [0,02; 0,07]

<sup>1</sup>Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD).  
<sup>2</sup>Dargestellt sind Apixaban 2,5 mg vs. Placebo (obere Werte) und Apixaban 5 mg vs. Placebo (untere Werte).  
<sup>3</sup>Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den Test auf Überlegenheit von Apixaban (2,5 mg bzw. 5 mg) gegenüber Placebo.  
<sup>4</sup>Dargestellt sind die RD im Rohwert.  
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall;  
vs. = versus.

Quellen: (Pfizer 2013b)

Für den Endpunkt „Kleinere Blutung“ zeigte Placebo in der AMPLIFY-EXT Studie eine statisch signifikante Verringerung des Risikos gegenüber Apixaban 5 mg, während sich für Apixaban 2,5 mg kein Unterschied ergab (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=1,26; 95%-KI: [0,91; 1,75]; p=0,1691, RD=0,02; 95%-KI: [-0,01; 0,04]; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=1,70; 95%-KI: [1,25; 2,31]; p=0,0006, RD=0,04; 95%-KI: [0,02; 0,07]). Bei Apixaban 5 mg BID handelt es sich um eine für diese Therapiephase nicht zugelassene Dosierung.

Fazit:

Insgesamt ist aus den vorgelegten Daten ein **beträchtlicher** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Kleinere Blutung“ im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin abzuleiten. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie besteht aus Kombination einer initialen, parenteralen Antikoagulation mit einem NMH und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE mit VKA und entspricht den Vorgaben des G-BA bezüglich einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Kleinere Blutung“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin bei Patienten mit gesicherter akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter

symptomatischer LE innerhalb der sechsmonatigen Behandlung. Das Risiko für das Eintreten einer kleineren Blutung war deutlich reduziert (RR=0,62; 95%-KI: [0,54; 0,70];  $p < 0,0001$ ).

Die Reduzierung „Kleinerer Blutung“ stellt eine bedeutsame Vermeidung nicht schwerwiegender Krankheitsfolgen gemäß Arzneimittelverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) dar.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der AMPLIFY (CV185056) Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da die relevanten Studien AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) unterschiedliche Behandlungsarme aufweisen und sich auf unterschiedliche Patientenpopulationen beziehen. Somit sind die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse nicht erfüllt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

**4.3.1.3.1.13 Alle Blutungen – RCT**

Tabelle 4-84: Operationalisierung von Alle Blutungen

Studie	Operationalisierung
AMPLIFY (CV185056)	<p>Dieser <u>sekundäre</u> Sicherheitsendpunkt beschreibt die Inzidenz einer adjudizierten Kombination aus schwerer Blutung, klinisch relevanter nicht schwerer Blutung oder kleiner Blutung während der sechsmonatigen Therapie.</p> <p><u>Schwere 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 Umständen begleitet wurde (Pfizer 2013a):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobinabfall <math>\geq 2</math> g/dL</li> <li>• Transfusion von zwei oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentrat</li> <li>• Blutung, welche mindestens in einer der folgenden, kritischen Körperregionen auftrat: <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> intrakraniell,</li> <li><input type="checkbox"/> intraspinal,</li> <li><input type="checkbox"/> intraokulär (innerhalb des Auges; eine konjunktivale Blutung wurde nicht als intraokulare Blutung gewertet),</li> <li><input type="checkbox"/> perikardial,</li> <li><input type="checkbox"/> intraartikulär,</li> <li><input type="checkbox"/> intramuskulär mit Kompartmentsyndrom,</li> <li><input type="checkbox"/> retroperitoneal</li> </ul> </li> <li>• Blutung mit tödlichem Ausgang</li> </ul> <p><u>Klinisch relevante nicht schwere 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 Umständen begleitet wurde (Pfizer 2013a):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jegliche Blutung die die Hämodynamik beeinflusst</li> <li>• jegliche Blutung, die zur Hospitalisierung führt</li> <li>• subkutane Hämatome, die größer als 25 cm<sup>2</sup>, oder - im Fall einer traumatischen Ursache - 100 cm<sup>2</sup> sind</li> <li>• intramuskuläre Hämatome, die durch Ultrasonographie bestätigt wurden</li> <li>• Nasenbluten (Epistaxis), das länger als 5 Minuten andauert, sich wiederholt (2 oder mehr Blutungen mit mehr als einzelnen Flecken auf einem Taschentuch innerhalb von 24 Stunden) oder zu einer Intervention (Tamponieren oder Elektrokoagulation) führt</li> <li>• Zahnfleischbluten, das spontan auftritt (ohne Zusammenhang zum Essen oder Zähneputzen), oder länger als 5 Minuten dauert</li> <li>• Hämaturie, die makroskopisch und spontan oder mehr als 24 Stunden nach Einsatz von Instrumenten (Operation oder Katheter-Einsatz) auftritt</li> <li>• Makroskopische, gastrointestinale Hämorrhagie mit mindestens einem Eintreten von Meläna (Teerstuhl) oder Hämotemesis (Erbrechen von Blut) und, sofern klinisch manifest mit positiven Ergebnissen eines Tests auf okkultes Blut im Stuhl</li> <li>• rektaler Blutverlust mit mehr als einigen Flecken auf dem Toilettenpapier</li> <li>• Hämoptyse (Bluthusten) mit mehr als einigen Flecken im Auswurf, der nicht im</li> </ul>

	<p>Zusammenhang mit einer Lungenembolie auftritt oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jegliche andere Blutung, die klinische Konsequenzen für den Patienten hat wie etwa <ul style="list-style-type: none"> <li>□ eine medizinische Intervention, die Notwendigkeit für ausserplanmässigen Arztkontakt (Visite oder ärztliche Telefonberatung) oder vorübergehendes Aussetzen einer Studienmedikation oder</li> <li>□ Schmerzen oder Beeinträchtigung bei der Verrichtung von Tätigkeiten des täglichen Lebens</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Kleinere Blutung</u> war (in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)“) definiert als eine klinisch akute Blutung, die weder die Kriterien einer ISTH schweren Blutung noch die einer ISTH klinisch relevanten, nicht schweren Blutung erfüllte.</p> <p>Schwere Blutung und klinisch relevante nicht schwere Blutung wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p>
AMPLIFY-EXT (CV185057)	<p>Dieser <u>sekundäre</u> Sicherheitsendpunkt beschreibt die Inzidenz einer adjudizierten Kombination aus schwerer Blutung, klinisch relevanter nicht schwerer Blutung oder kleiner Blutung während der zwölfmonatigen Therapie.</p> <p><u>Schwere 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 Umständen begleitet wurde (Pfizer 2013a):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobinabfall <math>\geq 2</math> g/dL</li> <li>• Transfusion von zwei oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentrat</li> <li>• Blutung, welche mindestens in einer der folgenden, kritischen Körperregionen auftrat: <ul style="list-style-type: none"> <li>□ intrakraniell,</li> <li>□ intraspinal,</li> <li>□ intraokulär (innerhalb des Auges; eine konjunktivale Blutung wurde nicht als intraokulare Blutung gewertet),</li> <li>□ perikardial,</li> <li>□ intraartikulär,</li> <li>□ intramuskulär mit Kompartmentsyndrom,</li> <li>□ retroperitoneal</li> </ul> </li> <li>• Blutung mit tödlichem Ausgang</li> </ul> <p><u>Klinisch relevante nicht schwere 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 Umständen begleitet wurde (Pfizer 2013a):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jegliche Blutung die die Hämodynamik beeinflusst</li> <li>• jegliche Blutung, die zur Hospitalisierung führt</li> <li>• subkutane Hämatome, die größer als 25 cm<sup>2</sup>, oder - im Fall einer traumatischen Ursache - 100 cm<sup>2</sup> sind</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• intramuskuläre Hämatome, die durch Ultrasonographie bestätigt wurden</li> <li>• Nasenbluten (Epistaxis), das länger als 5 Minuten andauert, sich wiederholt (2 oder mehr Blutungen mit mehr als einzelnen Flecken auf einem Taschentuch innerhalb von 24 Stunden) oder zu einer Intervention (Tamponieren oder Elektrokoagulation) führt</li> <li>• Zahnfleischbluten, das spontan auftritt (ohne Zusammenhang zum Essen oder Zähneputzen), oder länger als 5 Minuten dauert</li> <li>• Hämaturie, die makroskopisch und spontan oder mehr als 24 Stunden nach Einsatz von Instrumenten (Operation oder Katheter-Einsatz) auftritt</li> <li>• Makroskopische, gastrointestinale Hämorrhagie mit mindestens einem Eintreten von Meläna (Teerstuhl) oder Hämotemesis (Erbrechen von Blut) und, sofern klinisch manifest mit positiven Ergebnissen eines Tests auf okkultes Blut im Stuhl</li> <li>• rektaler Blutverlust mit mehr als einigen Flecken auf dem Toilettenpapier</li> <li>• Hämoptyse (Bluthusten) mit mehr als einigen Flecken im Auswurf, der nicht im Zusammenhang mit einer Lungenembolie auftritt oder</li> <li>• jegliche andere Blutung, die klinische Konsequenzen für den Patienten hat             <ul style="list-style-type: none"> <li>□ wie etwa eine medizinische Intervention, die Notwendigkeit für ausserplanmässigen Arztkontakt (Visite oder ärztliche Telefonberatung) oder vorübergehendes Aussetzen einer Studienmedikation oder</li> <li>□ Schmerzen oder Beeinträchtigung bei der Verrichtung von Tätigkeiten des täglichen Lebens</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Kleinere Blutung</u> war (in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)“) definiert als eine klinisch akute Blutung, die weder die Kriterien einer ISTH schweren Blutung noch die einer ISTH klinisch relevanten, nicht schweren Blutung erfüllte.</p> <p>Schwere Blutung und klinisch relevante nicht schwere Blutung wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p>
--	---

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Alle Blutungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLIFY (CV185056)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMPLIFY-EXT (CV185057)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

#### AMPLIFY (CV185056)

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Behandlung wurde die Studienmedikation mit einem triple-dummy-Design verabreicht. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, denn der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung ist < 5% (die Abweichung für den Apixaban-Therapiearm betrug 15 von 2691 Patienten und die Abweichung für den Enoxaparin/Warfarin- Therapiearm betrug 15 von 2704 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Alle Blutungen“ als niedrig eingestuft.

#### AMPLIFY-EXT (CV185057)

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. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, da alle randomisierten Patienten zur Auswertung des Endpunkts berücksichtigt wurden. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, da der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5% ist (die Abweichung für den Apixaban-Therapiearm betrug 0 von 840 bzw. 3 von 814 Patienten und die Abweichung für den Placebo-Therapiearm betrug 3 von 829 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Alle Blutungen“ als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Alle Blutungen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts „Alle Blutungen“ für den Gesamtzeitraum von sechs Monaten dargestellt.



Tabelle 4-86: Ergebnisse für Alle Blutungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup> [95%-KI]
<b>Alle Blutungen</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	402 (15,02)	2689	676 (25,14)	0,52 [0,45; 0,59]	0,59 [0,53; 0,66] p<0,0001	-0,09 [-0,12, -0,07]
<sup>1</sup> Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD). <sup>2</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin. <sup>3</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „Alle Blutungen“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der sechsmonatigen Therapie. Dieses Ergebnis wird auch von der Risikodifferenz und Odds Ratio bestätigt (RR=0,59; 95%-KI: [0,53; 0,66]; p<0,0001; RD=-0,09; 95%-KI: [-0,12, -0,07]; OR=0,52; 95%-KI: [0,45; 0,59]).

Aufgrund der Empfehlung der EMA (European Medicines Agency EMA 1999) wird der Endpunkt „Alle Blutungen“ zusätzlich nach einem Zeitraum von neun Tagen ausgewertet. Zusätzlich werden auch die Ergebnisse nach neun Tagen bis zum Ende der Behandlungszeit nach sechs Monaten dargestellt.

Tabelle 4-87: 9-Tages-Auswertung für alle Blutungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studient	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n <sup>3</sup> (%)	N <sup>1</sup>	n <sup>3</sup> (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>4</sup> [95%-KI]
<b>Alle Blutungen</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	121 (4,52)	2689	226 (8,40)	0,50 [0,40; 0,63]	0,53 [0,43; 0,66] p<0,0001	-0,04 [-0,05; -0,02]
<sup>1</sup> Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD). <sup>2</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin. <sup>3</sup> Ein Patient kann in den ersten neun Tagen und ab Tag zehn bis zum Ende des Behandlungszeitraums ein Ereignis haben und kann in beiden Zeiträumen auftauchen. <sup>4</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Apixaban zeigte für den Endpunkt „Alle Blutungen“ eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der ersten neun Behandlungstage. Dieses Ergebnis wurde sowohl anhand des RR als auch der RD gezeigt (RR=0,53; 95%-KI: [0,43; 0,66]; p<0,0001; RD=-0,04; 95%-KI: [-0,05; -0,02]) und vom OR bestätigt (OR=0,50; 95%-KI: [0,40; 0,63]).

Tabelle 4-88: Post-9-Tages-Auswertung für alle Blutungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studient	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n <sup>3</sup> (%)	N <sup>1</sup>	n <sup>3</sup> (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>4</sup> [95%-KI]
<b>Alle Blutungen</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	317 (11,85)	2689	542 (20,16)	0,53 [0,45; 0,61]	0,58 [0,51; 0,66] p<0,0001	-0,08 [-0,10; -0,06]
<sup>1</sup> Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD). <sup>2</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin. <sup>3</sup> Ein Patient kann in den ersten neun Tagen und ab Tag zehn bis zum Ende des Behandlungszeitraums ein Ereignis haben und kann in beiden Zeiträumen auftauchen. <sup>4</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Im Zeitraum ab Tag zehn bis zum Ende des Behandlungszeitraums wies Apixaban ebenfalls eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin auf (RR=0,58; 95%-KI: [0,51; 0,66];  $p < 0,0001$ ; RD=-0,08; 95%-KI: [-0,10; -0,06]). Dieses Ergebnis wurde auch vom Odds Ratio bestätigt (OR=0,53; 95%-KI: [0,45; 0,61]).

Im Folgenden wird der Endpunkt „Alle Blutungen“ anhand der AMPLIFY-EXT Studie für die Subpopulation der Zulassungspopulation, welche nicht über die ZVT abgedeckt ist, dargestellt. Gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit TVT und LE soll das individuelle Risiko-Nutzen-Verhältnis für jeden Patienten regelmäßig bestimmt werden, damit über die Fortführung der Therapie entschieden werden kann. Bei VKA muss im Besonderen ein mögliches hohes Blutungsrisiko mit dem potentiellen Nutzen abgewogen werden.

Insbesondere für die Fortsetzung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit VKA kann dies im therapeutischen Alltag regelmäßig zu einer neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Abwägung führen. Die AMPLIFY-EXT Studie untersucht, ob Patienten, deren Behandlung nach sechs bis zwölf Monaten abgeschlossen wurde – unter anderem aufgrund eines neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Profil unter VKA – von einer Fortführung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit Apixaban profitieren. Da für diese Patienten bisher im therapeutischen Alltag keine weitere medikamentöse Behandlung indiziert ist, wird dieser Vergleich gegen Placebo als Substitut für „beobachtendes Abwarten“ geführt.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Alle Blutungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>2</sup>	
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	RR <sup>4</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>3</sup>	RD <sup>4</sup> [95%-KI]
<b>Alle Blutungen</b>								
AMPLIFY- EXT (CV185057)	840	94 (11,19)	811	121 (14,92)	826	74 (8,96)	1,24 [0,93; 1,65] p=0,1466	0,02 [-0,01; 0,05]
							1,65 [1,26; 2,16] p=0,0003	0,05 [0,02; 0,08]
<sup>1</sup> Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD). <sup>2</sup> Dargestellt sind Apixaban 2,5 mg vs. Placebo (obere Werte) und Apixaban 5 mg vs. Placebo (untere Werte). <sup>3</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den Test auf Überlegenheit von Apixaban (2,5 mg bzw. 5 mg) gegenüber Placebo. <sup>4</sup> Dargestellt sind die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.								

Quellen: (Pfizer 2013b)

Für den Endpunkt „Alle Blutungen“ zeigte Placebo in der AMPLIFY-EXT Studie eine statisch signifikante Verringerung des Risikos gegenüber Apixaban 5 mg, während sich für Apixaban 2,5 mg kein Unterschied ergab (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=1,24; 95%-KI: [0,93; 1,65]; p=0,1466, RD=0,02; 95%-KI: [-0,01; 0,05]; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=1,65; 95%-KI: [1,26; 2,16]; p=0,0003, RD=0,05; 95%-KI: [0,02; 0,08]). Bei Apixaban 5 mg BID handelt es sich um eine für diese Therapiephase nicht zugelassene Dosierung.

Fazit:

Insgesamt ist aus den vorgelegten Daten ein **beträchtlicher** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Alle Blutungen“ im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin abzuleiten. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie besteht aus Kombination einer initialen, parenteralen Antikoagulation mit einem NMH und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE mit VKA und entspricht den Vorgaben des G-BA bezüglich einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Alle Blutungen“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin bei Patienten mit gesicherter akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter

symptomatischer LE innerhalb der sechsmonatigen Behandlung. Das Risiko für das Eintreten einer jeden, d.h. schweren, klinisch relevanten nicht schweren oder kleineren, Blutung war deutlich reduziert (RR=0,59; 95%-KI: [0,53; 0,66];  $p < 0,0001$ ).

Die Reduzierung „aller Blutungen“ stellt eine bedeutsame Vermeidung nicht schwerwiegender Nebenwirkungen gemäß Arzneimittelverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) dar.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der AMPLIFY (CV185056) Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da die relevanten Studien AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) unterschiedliche Behandlungsarme aufweisen und sich auf unterschiedliche Patientenpopulationen beziehen. Somit sind die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse nicht erfüllt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

**4.3.1.3.1.14 Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT**

Tabelle 4-90: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse (UE)

Studie	Operationalisierung
AMPLIFY (CV185056)	<p>Ein Unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jeglicher neu aufgetretener medizinischer Befund oder Verschlechterung vorbestehender Krankheitsbilder bei Studienteilnehmern unter Anwendung des geprüften Arzneimittels, ohne dass eine ursächliche Beziehung zur Anwendung des Arzneimittels gegeben sein musste. Aus diesem Grund konnte ein UE 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>Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden durch spontane Berichte als auch durch offene Befragung, Untersuchung und Befunderhebung erfasst (um eine Verzerrung zu vermeiden, durften Studienteilnehmer nicht nach dem Eintreten 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. 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 randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p>
AMPLIFY- EXT (CV185057)	<p>Unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jeglicher neu aufgetretener medizinischer Befund oder Verschlechterung vorbestehender Krankheitsbilder bei Studienteilnehmern unter Anwendung des geprüften Arzneimittels, ohne dass eine ursächliche Beziehung zur Anwendung des Arzneimittels gegeben sein musste. Aus diesem Grund konnte ein UE 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>Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden durch spontane Berichterung als auch durch offene Befragung, Untersuchung und Befunderhebung erfasst (um eine Verzerrung zu vermeiden, durften Studienteilnehmer nicht nach dem Eintreten 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. 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 randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p>

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLIFY (CV185056)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMPLIFY-EXT (CV185057)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

#### AMPLIFY (CV185056)

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Behandlung wurde die Studienmedikation mit einem triple-dummy-Design verabreicht. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, denn der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung ist < 5% (die Abweichung für den Apixaban-Therapiearm betrug 15 von 2691 Patienten und die Abweichung für den Enoxaparin/Warfarin-Therapiearm betrug 15 von 2704 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ als niedrig eingestuft.

#### AMPLIFY-EXT (CV185057)

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. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, da alle randomisierten Patienten zur Auswertung des Endpunkts berücksichtigt wurden. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, da der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5% ist (die Abweichung für den Apixaban-Therapiearm betrug 0 von 840 bzw. 3 von 814 Patienten und die Abweichung für den Placebo-Therapiearm betrug 3 von 829 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ während des Gesamtzeitraums von sechs Monaten dargestellt. Dieser Endpunkt wird zusätzlich auch ohne die Kategorie an unerwünschten Wirkungen dargestellt, die bereits einzeln als Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte dargestellt wurden.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE) (einschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	1795 (67,1)	2689	1923 (71,5)	0,80 [0,71; 0,90]	0,94 [0,90; 0,97] p=0,0002	-0,05 [-0,07; -0,02] p=0,0002
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE) (ausschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	1713 (64,0)	2689	1787 (66,5)	0,89 [0,79; 1,00]	0,96 [0,92; 1,00] p=0,0417	-0,03 [-0,05; -0,00] p=0,0375
<sup>1</sup> Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD).							
<sup>2</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin.							
<sup>3</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert.							
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der sechsmonatigen Therapie (initiale Antikoagulation und parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe). Dieses Ergebnis gilt sowohl bei Einschluss als auch nach Ausschluss der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte (einschließlich: RR=0,94; 95%-KI: [0,90; 0,97]; p=0,0002; RD=-0,05; 95%-KI: [-0,07; -0,02]; p=0,0002; OR=0,80; 95%-KI: [0,71; 0,90]; ausschließlich: RR=0,96; 95%-KI: [0,92; 1,00]; p=0,0417; RD=-0,03; 95%-KI: [-0,05; -0,00]; p=0,0375; OR=0,89; 95%-KI: [0,79; 1,00]). Die Ergebnisse sind



konsistent in den beiden Fällen. Damit ist die Verringerung der unerwünschten Ereignisse nicht auf eine Mehrfachzählung bestimmter Ereigniskategorien zurückzuführen.

Tabelle 4-93: Time-to-Event Analyse für Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban			Enoxaparin/Warfarin			Apixaban vs. Enoxaparin/ Warfarin
	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag) [95%-KI]	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag) [95%-KI]	Hazard Ratio <sup>3</sup> [95%-KI] <sup>3</sup> p-Wert <sup>3</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE) (einschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	326,21	46 [38; 53]	2689	398,85	25 [21; 28]	0,86 [0,81; 0,92] p<0,0001
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE) (ausschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	296,93	56 [49; 65]	2689	338,64	34 [30; 42]	0,91 [0,85; 0,97] p=0,0048
<sup>1</sup> Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD).							
<sup>2</sup> Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).							
<sup>3</sup> Hazard Ratio, das Konfidenzintervall und der p-Wert beruhen auf ein proportionales Hazardmodell nach Cox. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ zeigte Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos für das Eintreten des ersten Ereignisses, sowohl bei Einschluss als auch nach Ausschluss der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte (einschließlich: HR=0,86; 95%-KI: [0,81; 0,92]; p<0,0001; ausschließlich: HR=0,91; 95%-KI: [0,85; 0,97]; p=0,0048). Die Ergebnisse sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen während des Gesamtzeitraums.

Im Folgenden wird der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ anhand der AMPLIFY-EXT Studie für die Subpopulation der Zulassungspopulation, welche nicht über die ZVT abgedeckt ist, dargestellt. Gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit TVT und LE soll das individuelle Risiko-Nutzen-Verhältnis für jeden Patienten regelmäßig bestimmt werden, damit über die Fortführung der Therapie entschieden werden kann. Bei VKA muss im Besonderen ein mögliches hohes Blutungsrisiko mit dem potentiellen Nutzen abgewogen werden.

Insbesondere für die Fortsetzung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit VKA kann dies im therapeutischen Alltag regelmäßig zu einer neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Abwägung führen. Die AMPLIFY-EXT Studie untersucht, ob Patienten, deren Behandlung nach sechs bis zwölf Monaten abgeschlossen wurde – unter anderem aufgrund eines neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Profil unter VKA – von einer Fortführung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit Apixaban profitieren. Da für diese Patienten bisher im therapeutischen Alltag keine weitere medikamentöse Behandlung indiziert ist, wird dieser Vergleich gegen Placebo als Substitut für „beobachtendes Abwarten“ geführt.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>2</sup>	
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	RR <sup>3</sup> [95%-KI]	RD <sup>3,4</sup> [95%-KI]
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b>								
AMPLIFY-EXT (CV185057)	840	596 (71,0)	811	542 (66,8)	826	606 (73,4)	0,97 [0,91; 1,03]	-0,02 [-0,07; 0,02]
							0,91 [0,85; 0,97]	-0,07 [-0,11; -0,02]

<sup>1</sup>Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD).  
<sup>2</sup>Dargestellt sind Apixaban 2,5 mg vs. Placebo (obere Werte) und Apixaban 5 mg vs. Placebo (untere Werte).  
<sup>3</sup>Effektschätzer und die 95%-KI wurden auf Basis der Angaben im Studienbericht (Pfizer 2013b) berechnet.  
<sup>4</sup>Dargestellt sind die RD im Rohwert.  
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall;  
vs. = versus.

Quellen: (Pfizer 2013b)

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ zeigte Apixaban 5 mg in der AMPLIFY-EXT Studie eine statisch signifikante Verringerung des Risikos gegenüber Placebo während sich für Apixaban 2,5 mg kein Unterschied ergab (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=0,97; 95%-KI: [0,91; 1,03]; RD=-0,02; 95%-KI: [-0,07; 0,02]; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=0,91; 95%-KI: [0,85; 0,97]; RD=-0,07; 95%-KI: [-0,11; -0,02]).

#### Fazit:

Insgesamt ist aus den vorgelegten Daten ein **geringer** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin abzuleiten. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie besteht aus Kombination einer initialer, parenteraler Antikoagulation mit einem NMH und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE mit VKA und entspricht den Vorgaben des G-BA bezüglich einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin bei Patienten mit gesicherter akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter symptomatischer LE innerhalb der sechsmonatigen Behandlung. Dies gilt sowohl bei Einschluss als auch nach Ausschluss der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte (einschließlich: RR=0,94; 95%-KI: [0,90; 0,97]; p=0,0002; ausschließlich: RR=0,96; 95%-KI: [0,92; 1,00]; p=0,0417).

Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen belegt werden, denn die Reduzierung der unerwünschten Ereignisse stellt eine bedeutsame Vermeidung nicht schwerwiegender Nebenwirkungen gemäß Arzneimittelverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) dar.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da die relevanten Studien AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) unterschiedliche Behandlungsarme aufweisen und sich auf unterschiedliche Patientenpopulationen beziehen. Somit sind die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse nicht erfüllt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

**4.3.1.3.1.15 Schwerwiegende UE (SUE) – RCT**

Tabelle 4-95: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Studie	Operationalisierung
AMPLIFY (CV185056)	<p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) waren definiert als alle unerwünschte medizinische Ereignisse (unabhängig von der Dosis), die</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zum Tod führten</li> <li>• lebensbedrohlich waren (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können)</li> <li>• eine Krankenhausaufnahme erforderlich machten oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachten (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert)</li> <li>• in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierten</li> <li>• kongenitale Anomalie/Fehlbildung bei Geburt (Hinweis: Kongenitale Anomalien/Fehlbildungen bei Geburt mussten auch im Formblatt der Zusatzdokumentation für Schwangerschaften berichtet werden)</li> <li>• 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)</li> </ul> <p>Nach Vorgabe des Sponsors wurden auch das Eintreten 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>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. Alle SUEs, die bis zu 30 Tagen nach Beendigung der Einnahme des geprüften Arzneimittels auftraten, wurden erfasst.</p> <p>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 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. 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 eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p>

<p>AMPLIFY-EXT (CV185057)</p>	<p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) waren definiert als alle unerwünschte medizinische Ereignisse (unabhängig von der Dosis), die</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zum Tod führten</li> <li>• lebensbedrohlich waren (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können)</li> <li>• eine Krankenhausaufnahme erforderlich machten oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachten (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert)</li> <li>• in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierten</li> <li>• kongenitale Anomalie/Fehlbildung bei Geburt (Hinweis: Kongenitale Anomalien/Fehlbildungen bei Geburt mussten auch im Formblatt der Zusatzdokumentation für Schwangerschaften berichtet werden)</li> <li>• 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)</li> </ul> <p>Nach Vorgabe des Sponsors wurden auch das Eintreten 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>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. Alle SUEs, die bis zu 30 Tagen nach Beendigung der Einnahme des geprüften Arzneimittels auftraten, wurden erfasst.</p> <p>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 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. 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 eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p>
-----------------------------------	--

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLIFY (CV185056)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMPLIFY-EXT (CV185057)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

#### AMPLIFY (CV185056)

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Behandlung wurde die Studienmedikation mit einem triple-dummy-Design verabreicht. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, denn der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung ist < 5% (die Abweichung für den Apixaban-Therapiearm betrug 15 von 2691 Patienten und die Abweichung für den Enoxaparin/Warfarin-Therapiearm betrug 15 von 2704 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt: „Schwerwiegende UE (SUE)“ als niedrig eingestuft.

#### AMPLIFY-EXT (CV185057)

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. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, da der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5% ist (die Abweichung für den Apixaban-Therapiearm betrug 0 von 840 bzw. 3 von 814 Patienten und die Abweichung für den Placebo-Therapiearm betrug 3 von 829 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt: „Schwerwiegende UE (SUE)“ als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE (SUE)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts „Schwerwiegende UE (SUE)“ während des Gesamtzeitraums von sechs Monaten dargestellt. Dieser Endpunkt wird zusätzlich auch ohne die Kategorie an unerwünschten Wirkungen dargestellt, die bereits einzeln als Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte dargestellt wurden.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Schwerwiegende UE (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>
<b>Schwerwiegende UE (SUE) (einschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	417 (15,6)	2689	410 (15,2)	1,02 [0,88; 1,19]	1,02 [0,90; 1,15] p=0,7795	1,02 [0,90; 1,15] p=0,7454
<b>Schwerwiegende UE (SUE) (ausschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	343 (12,8)	2689	308 (11,5)	1,13 [0,96; 1,33]	1,11 [0,96; 1,29] p=0,1413	0,01 [-0,00; 0,03] p=0,1075

<sup>1</sup>Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD).  
<sup>2</sup>Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin.  
<sup>3</sup>Dargestellt ist die RD im Rohwert.  
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall;  
vs. = versus.

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „Schwerwiegende UE (SUE)“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der sechsmonatigen Therapie (initiale Antikoagulation und parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe) nicht signifikant, sowohl einschließlich als auch ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte (einschließlich: RR=1,02; 95%-KI: [0,90; 1,15]; p=0,7795; RD=1,02; 95%-KI: [0,90; 1,15]; p=0,7454; OR=1,02; 95%-KI: [0,88; 1,19]; ausschließlich: RR=1,11; 95%-KI: [0,96; 1,29]; p=0,1413; RD=0,01; 95%-KI: [-0,00; 0,03]; p=0,1075; OR=1,13; 95%-KI: [0,96; 1,33]). Die Ergebnisse sind in beiden Fällen konsistent.

Tabelle 4-98: Time-to-Event Analyse für Schwerwiegende UE (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban			Enoxaparin/Warfarin			Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin
	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag) [95%-KI]	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag) [95%-KI]	Hazard Ratio <sup>3</sup> [95%-KI] <sup>3</sup> p-Wert <sup>3</sup>
<b>Schwerwiegende UE (SUE) (einschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	38,66	192 [190; 196]	2689	38,45	194 [187; n.b.]	0,99 [0,86; 1,13] p=0,8387
<b>Schwerwiegende UE (SUE) (ausschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	31,57	193 [191; n.b.]	2689	28,57	n.b. [190; n.b.]	1,08 [0,93; 1,26] p=0,3147
<sup>1</sup> Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD).							
<sup>2</sup> Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).							
<sup>3</sup> Hazard Ratio, das Konfidenzintervall und der p-Wert beruhen auf ein proportionales Hazardmodell nach Cox. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus; n.b. = nicht bestimmbar							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „Schwerwiegende UE (SUE)“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin für das Eintreten des ersten Ereignisses nicht signifikant, sowohl einschließlich als auch ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte (einschließlich: HR=0,99; 95%-KI: [0,86; 1,13]; p=0,8387; ausschließlich: HR=1,08; 95%-KI: [0,93; 1,26]; p=0,3147). Die Ergebnisse sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen während des Gesamtzeitraums.

Im Folgenden wird der Endpunkt „Schwerwiegende UE (SUE)“ anhand der AMPLIFY-EXT Studie für die Subpopulation der Zulassungspopulation, welche nicht über die ZVT abgedeckt ist, dargestellt. Gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit TVT und LE soll das individuelle Risiko-Nutzen-Verhältnis für jeden Patienten regelmäßig bestimmt werden, damit über die Fortführung der Therapie entschieden werden kann. Bei VKA muss im Besonderen ein mögliches hohes Blutungsrisiko mit dem potentiellen Nutzen abgewogen werden.

Insbesondere für die Fortsetzung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit VKA kann dies im therapeutischen Alltag regelmäßig zu einer neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Abwägung führen. Die AMPLIFY-EXT Studie untersucht, ob Patienten, deren Behandlung nach sechs bis zwölf Monaten abgeschlossen wurde – unter anderem aufgrund eines neutralen



oder negativen Risiko-Nutzen-Profil unter VKA – von einer Fortführung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit Apixaban profitieren. Da für diese Patienten bisher im therapeutischen Alltag keine weitere medikamentöse Behandlung indiziert ist, wird dieser Vergleich gegen Placebo als Substitut für „beobachtendes Abwarten“ geführt.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Schwerwiegende UE (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>2</sup>	
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	RR <sup>3</sup> [95%-KI]	RD <sup>3,4</sup> [95%-KI]
<b>Schwerwiegende UE (SUE)</b>								
AMPLIFY- EXT (CV185057)	840	112	811	107	826	158	0,70	-0,06
		(13,3)	(13,2)	(19,1)	[0,56; 0,87]	[-0,09; -0,02]		
						0,69	-0,06	
						[0,55; 0,86]	[-0,09; -0,02]	

<sup>1</sup>Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD).  
<sup>2</sup>Dargestellt sind Apixaban 2,5 mg vs. Placebo (obere Werte) und Apixaban 5 mg vs. Placebo (untere Werte).  
<sup>3</sup>Effektschätzer und die 95%-KI wurden auf Basis der Angaben im Studienbericht (Pfizer 2013b) berechnet.  
<sup>4</sup>Dargestellt sind die RD im Rohwert.  
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall;  
vs. = versus.

Quellen: (Pfizer 2013b)

Für den Endpunkt „Schwerwiegende UE (SUE)“ zeigten beide Dosierungen von Apixaban in der AMPLIFY-EXT Studie eine signifikante Verringerung des Risikos gegenüber Placebo (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=0,70; 95%-KI: [0,56; 0,87]; RD=-0,06; 95%-KI: [-0,09; -0,02]; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=0,69; 95%-KI: [0,55; 0,86]; RD=-0,06; 95%-KI: [-0,09; -0,02]).

#### Fazit:

Insgesamt ist aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Schwerwiegende UE (SUE)“ im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin abzuleiten. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie besteht aus Kombination einer initialen, parenteralen Antikoagulation mit einem NMH und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE mit VKA und entspricht den Vorgaben des G-BA bezüglich einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

#### Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Schwerwiegende UE (SUE)“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin bei Patienten mit gesicherter akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter symptomatischer LE innerhalb der

sechsmonatigen Behandlung nicht signifikant, sowohl einschließlich als auch ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten (einschließlich: RR=1,02; 95%-KI: [0,90; 1,15]; p=0,7795; ausschließlich: RR=1,11; 95%-KI: [0,96; 1,29]; p=0,1413).

Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte kein Zusatznutzen für diesen Endpunkt belegt werden.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da die relevanten Studien AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) unterschiedliche Behandlungsarme aufweisen und sich auf unterschiedliche Patientenpopulationen beziehen. Somit sind die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse nicht erfüllt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

#### 4.3.1.3.1.16 Therapieabbruch wegen UE – RCT

Tabelle 4-100: Operationalisierung von Therapieabbruch wegen UE

Studie	Operationalisierung
AMPLIFY (CV185056)	Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) 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 eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.
AMPLIFY- EXT (CV185057)	Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) 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 eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLIFY (CV185056)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMPLIFY-EXT (CV185057)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

#### AMPLIFY (CV185056)

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Behandlung wurde die Studienmedikation mit einem triple-dummy-Design verabreicht. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, denn der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung ist < 5% (die Abweichung für den Apixaban-Therapiearm betrug 15 von 2691 Patienten und die Abweichung für den Enoxaparin/Warfarin-Therapiearm betrug 15 von 2704 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Therapieabbruch wegen UE“ als niedrig eingestuft.

#### AMPLIFY-EXT (CV185057)

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. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, da der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5% ist (die Abweichung für den Apixaban-Therapiearm betrug 0 von 840 bzw. 3 von 814 Patienten und die Abweichung für den Placebo-Therapiearm betrug 3 von 829 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Therapieabbruch wegen UE“ als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbruch wegen UE“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts „Therapieabbruch wegen UE“ während des Gesamtzeitraums von sechs Monaten dargestellt. Dieser Endpunkt wird zusätzlich auch ohne die Kategorie an unerwünschten Wirkungen dargestellt, die bereits einzeln als Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte dargestellt wurden.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Therapieabbruch wegen UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>
<b>Therapieabbruch wegen UE (einschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	162 (6,1)	2689	199 (7,4)	0,80 [0,65; 1,00]	0,82 [0,67; 1,00] p=0,0469	-0,01 [-0,03; -0,00] p=0,0447
<b>Therapieabbruch wegen UE (ausschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	109 (4,1)	2689	113 (4,2)	0,97 [0,74; 1,26]	0,97 [0,74; 1,25] p=0,7964	-0,00 [-0,01; 0,01] p=0,7819
<sup>1</sup> Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD).							
<sup>2</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin.							
<sup>3</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert.							
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „Therapieabbruch wegen UE“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der sechsmonatigen Therapie Sekundärprophylaxe, allerdings nur wenn die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte eingeschlossen waren. Nach Ausschluss der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin nicht mehr signifikant (einschließlich: RR=0,82; 95%-KI: [0,67; 1,00]; p=0,0469; RD=-0,01; 95%-KI: [-0,03; -0,00]; p=0,0447; OR=0,80; 95%-KI: [0,65; 1,00]; ausschließlich: RR=0,97; 95%-KI: [0,74; 1,25]; p=0,7964; RD=-0,00; 95%-KI: [-0,01; 0,01]; p=0,7819; OR=0,97; 95%-KI: [0,74; 1,26]).

Tabelle 4-103: Time-to-Event Analyse für Therapieabbruch wegen UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban			Enoxaparin/Warfarin			Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin
	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag) [95%-KI]	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag) [95%-KI]	Hazard Ratio <sup>3</sup> [95%-KI] <sup>3</sup> p-Wert <sup>3</sup>
<b>Therapieabbruch wegen UE (einschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	13,73	n.b.	2689	16,87	n.b.	0,80 [0,65; 0,99] p=0,0361
<b>Therapieabbruch wegen UE (ausschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	9,32	n.b.	2689	9,73	n.b.	0,94 [0,72; 1,22] p=0,6242
<sup>1</sup> Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD).							
<sup>2</sup> Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).							
<sup>3</sup> Hazard Ratio, das Konfidenzintervall und der p-Wert beruhen auf ein proportionales Hazardmodell nach Cox. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus; n.b. = nicht bestimmbar							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „Therapieabbruch wegen UE“ zeigte Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos für das Eintreten des ersten Ereignisses, wenn Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte eingeschlossen sind (einschließlich: HR=0,80; 95%-KI: [0,65; 0,99]; p=0,0361). Nachdem Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte ausgeschlossen sind, war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin für das Eintreten des ersten Ereignisses nicht mehr signifikant (ausschließlich: HR=0,94; 95%-KI: [0,72; 1,22]; p=0,6242). Die Ergebnisse sind jeweils konsistent zu den Ergebnissen während des Gesamtzeitraums.

Im Folgenden wird der Endpunkt „Therapieabbruch wegen UE“ anhand der AMPLIFY-EXT Studie für die Subpopulation der Zulassungspopulation, welche nicht über die ZVT abgedeckt ist, dargestellt. Gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit TVT und LE soll das individuelle Risiko-Nutzen-Verhältnis für jeden Patienten regelmäßig bestimmt werden, damit über die Fortführung der Therapie entschieden werden kann. Bei VKA muss im Besonderen ein mögliches hohes Blutungsrisiko mit dem potentiellen Nutzen abgewogen werden.

Insbesondere für die Fortsetzung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit VKA kann dies im therapeutischen Alltag regelmäßig zu einer neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Abwägung führen. Die AMPLIFY-EXT Studie untersucht, ob Patienten, deren Behandlung

nach sechs bis zwölf Monaten abgeschlossen wurde – unter anderem aufgrund eines neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Profil unter VKA – von einer Fortführung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit Apixaban profitieren. Da für diese Patienten bisher im therapeutischen Alltag keine weitere medikamentöse Behandlung indiziert ist, wird dieser Vergleich gegen Placebo als Substitut für „beobachtendes Abwarten“ geführt.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Therapieabbruch wegen UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>2</sup>	
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	RR <sup>3</sup> [95%-KI]	RD <sup>3,4</sup> [95%-KI]
<b>Therapieabbruch wegen UE</b>								
AMPLIFY-EXT (CV185057)	840	67 (8,0)	811	61 (7,5)	826	134 (16,2)	0,49 [0,37; 0,65]	-0,08 [-0,12; -0,05]
							0,46 [0,35; 0,62]	-0,09 [-0,12; -0,06]

<sup>1</sup>Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD).  
<sup>2</sup>Dargestellt sind Apixaban 2,5 mg vs. Placebo (obere Werte) und Apixaban 5 mg vs. Placebo (untere Werte).  
<sup>3</sup>Effektschätzer und die 95%-KI wurden auf Basis der Angaben im Studienbericht (Pfizer 2013b) berechnet.  
<sup>4</sup>Dargestellt sind die RD im Rohwert.  
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall;  
vs. = versus.

Quellen: (Pfizer 2013b)

Für den Endpunkt „Therapieabbruch wegen UE“ zeigten beide Dosierungen von Apixaban in der AMPLIFY-EXT Studie eine statisch signifikante Verringerung des Risikos gegenüber Placebo (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=0,49; 95%-KI: [0,37; 0,65]; RD=-0,08; 95%-KI: [-0,12; -0,05]; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=0,46; 95%-KI: [0,35; 0,62]; RD=-0,09; 95%-KI: [-0,12; -0,06]).

#### Fazit:

Insgesamt ist aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Therapieabbruch wegen UE“ im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin abzuleiten. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie besteht aus Kombination einer initialen, parenteralen Antikoagulation mit einem NMH und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE mit VKA und entspricht den Vorgaben des G-BA bezüglich einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

#### Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Therapieabbruch wegen UE“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin

bei Patienten mit gesicherter akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter symptomatischer LE innerhalb der sechsmonatigen Behandlung, wenn Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte eingeschlossen sind (einschließlich: RR=0,82; 95%-KI: [0,67; 1,00]; p=0,0469; ausschließlich: RR=0,97; 95%-KI: [0,74; 1,25]; p=0,7964).

Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen belegt werden.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da die relevanten Studien AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) unterschiedliche Behandlungsarme aufweisen und sich auf unterschiedliche Patientenpopulationen beziehen. Somit sind die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse nicht erfüllt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

**4.3.1.3.1.17 Thrombozytopenie – RCT**

Tabelle 4-105: Operationalisierung von Thrombozytopenie

Studie	Operationalisierung
AMPLIFY (CV185056)	<p>Thrombozytopenie wird zu den unerwünschten Ereignissen gezählt. Darüber hinaus wird Thrombozytopenie als ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse durch das unabhängige Bewertungsgremium „Independent Central Adjudication Committee (ICAC)“ beurteilt, basierend auf der Evidenz aus einem klinischen Dossier (z.B. Patientenakten). Zusätzlich beurteilt das unabhängige Bewertungsgremium, ob das Ereignis mit einem disseminierten Thrombosesyndrom assoziiert ist.</p> <p>Thrombozytopenie war definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Abnahme der Thrombozytenzahl auf <math>&lt; 100.000/\text{mm}^3</math> bei Personen mit einem Ausgangswert von <math>&gt; 150.000/\text{mm}^3</math> oder eine Abnahme um <math>&gt; 50\%</math>, wenn der Ausgangswert <math>\leq 150.000/\text{mm}^3</math> beträgt.</li> </ul> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p>
AMPLIFY-EXT (CV185057)	<p>Thrombozytopenie wird durch das unabhängige Bewertungsgremium „Independent Central Adjudication Committee (ICAC)“ beurteilt, basierend auf der Evidenz aus einem klinischen Dossier (z.B. Patientenakten). Zusätzlich beurteilt das unabhängige Bewertungsgremium, ob das Ereignis mit einem disseminierten Thrombosesyndrom assoziiert ist.</p> <p>Thrombozytopenie war definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Abnahme der Thrombozytenzahl auf <math>&lt; 100.000/\text{mm}^3</math> bei Personen mit einem Ausgangswert von <math>&gt; 150.000/\text{mm}^3</math> oder eine Abnahme um <math>&gt; 50\%</math>, wenn der Ausgangswert <math>\leq 150.000/\text{mm}^3</math> beträgt.</li> </ul> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p>

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Thrombozytopenie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLIFY (CV185056)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMPLIFY-EXT (CV185057)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.***AMPLIFY (CV185056)**

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Behandlung wurde die Studienmedikation



mit einem triple-dummy-Design verabreicht. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, denn der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung ist  $< 5\%$  (die Abweichung für den Apixaban-Therapiearm betrug 15 von 2691 Patienten und die Abweichung für den Enoxaparin/Warfarin-Therapiearm betrug 15 von 2704 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Thrombozytopenie“ als niedrig eingestuft.

#### AMPLIFY-EXT (CV185057)

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. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, da der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung  $< 5\%$  ist (die Abweichung für den Apixaban-Therapiearm betrug 0 von 840 bzw. 3 von 814 Patienten und die Abweichung für den Placebo-Therapiearm betrug 3 von 829 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Thrombozytopenie“ als niedrig eingestuft.

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts „Thrombozytopenie“ während des Gesamtzeitraums von sechs Monaten dargestellt. Dieser Endpunkt wird zusätzlich auch mit den Fällen dargestellt, die durch das unabhängige Bewertungsgremium „Independent Central Adjudication Committee (ICAC)“ adjudiziert wurden.

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>
<b>Thrombozytopenie (nicht adjudiziertes unerwünschtes Ereignis)</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	24 (0,9)	2689	13 (0,5)	1,86 [0,94; 3,65]	1,85 [0,94; 3,62] p=0,0683	0,00 [-0,00; 0,01] p=0,0600
<b>Thrombozytopenie (adjudiziertes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)<sup>4</sup></b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	2 (0,1)	2689	2 (0,1)	—	1,02 [0,14; 7,24]	n.b.

<sup>1</sup>Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD).  
<sup>2</sup>Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin.  
<sup>3</sup>Dargestellt ist die RD im Rohwert.  
<sup>4</sup>Für den adjudizierten Endpunkt „Thrombozytopenie“ wurde keine OR erhoben.  
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall;  
vs. = versus; n.b. = nicht bestimmbar

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „Thrombozytopenie“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der sechsmonatigen Therapie (initiale Antikoagulation und parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe) nicht signifikant. Dieses Ergebnis wird auch von der Risikodifferenz und Odds Ratio bestätigt (RR=1,85; 95%-KI: [0,94; 3,62]; p=0,0683; RD=0,00; 95%-KI: [-0,00; 0,01]; p=0,0600; OR=1,86; 95%-KI: [0,94; 3,65]).

Für den adjudizierten Endpunkt „Thrombozytopenie“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin ebenfalls nicht signifikant, wobei die Ereignisraten in beiden Gruppen sehr gering sind (RR=1,02; 95%-KI: [0,14; 7,24]).

Tabelle 4-108: Time-to-Event Analyse für Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban			Enoxaparin/Warfarin			Apixaban vs. Enoxaparin/ Warfarin
	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag)	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag)	Hazard Ratio <sup>3</sup> [95%-KI] <sup>3</sup> p-Wert <sup>3</sup>
<b>Thrombozytopenie (nicht adjudiziertes unerwünschtes Ereignis)</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	2,11	n.b.	2689	1,15	n.b.	1,81 [0,92; 3,56] p=0,0844

<sup>1</sup>Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD).  
<sup>2</sup>Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).  
<sup>3</sup>Hazard Ratio, das Konfidenzintervall und der p-Wert beruhen auf ein proportionales Hazardmodell nach Cox.  
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall;  
vs. = versus; n.b. = nicht bestimmbar

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den nicht adjudizierten Endpunkt „Thrombozytopenie“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin für das Eintreten des ersten Ereignisses nicht signifikant (HR=1,81; 95%-KI: [0,92; 3,56]; p=0,0844). Die Ergebnisse sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen während des Gesamtzeitraums.

Im Folgenden wird der Endpunkt „Thrombozytopenie“ anhand der AMPLIFY-EXT Studie für die Subpopulation der Zulassungspopulation, welche nicht über die ZVT abgedeckt ist, dargestellt. Gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit TVT und LE soll das individuelle Risiko-Nutzen-Verhältnis für jeden Patienten regelmäßig bestimmt werden, damit über die Fortführung der Therapie entschieden werden kann. Bei VKA muss im Besonderen ein mögliches hohes Blutungsrisiko mit dem potentiellen Nutzen abgewogen werden.

Insbesondere für die Fortsetzung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit VKA kann dies im therapeutischen Alltag regelmäßig zu einer neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Abwägung führen. Die AMPLIFY-EXT Studie untersucht, ob Patienten, deren Behandlung nach sechs bis zwölf Monaten abgeschlossen wurde – unter anderem aufgrund eines neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Profil unter VKA – von einer Fortführung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit Apixaban profitieren. Da für diese Patienten bisher im therapeutischen Alltag keine weitere medikamentöse Behandlung indiziert ist, wird dieser Vergleich gegen Placebo als Substitut für „beobachtendes Abwarten“ geführt.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>2</sup>	
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]
<b>Thrombozytopenie (adjudiziertes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)</b>								
AMPLIFY- EXT (CV185057)	840	0	811	0	826	0	n.b.	n.b.
							n.b.	n.b.

<sup>1</sup>Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD).  
<sup>2</sup>Dargestellt sind Apixaban 2,5 mg vs. Placebo (obere Werte) und Apixaban 5 mg vs. Placebo (untere Werte).  
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall;  
vs. = versus.

Quellen: (Pfizer 2013b)

In der AMPLIFY-EXT Studie sind in keinem Studienarm „Thrombozytopenie“ Ereignisse aufgetreten.

#### Fazit:

Insgesamt ist aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Thrombozytopenie“ im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin abzuleiten. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie besteht aus Kombination einer initialen, parenteralen Antikoagulation mit einem NMH und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE mit VKA und entspricht den Vorgaben des G-BA bezüglich einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

#### Begründung:

Für den patientenrelevanten nicht adjudizierten Endpunkt „Thrombozytopenie“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin bei Patienten mit gesicherter akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter symptomatischer LE innerhalb der sechsmonatigen Behandlung nicht signifikant (RR=1,85; 95%-KI: [0,94; 3,62]; p=0,0683).

Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen belegt werden.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum*

*eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da die relevanten Studien AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) unterschiedliche Behandlungsarme aufweisen und sich auf unterschiedliche Patientenpopulationen beziehen. Somit sind die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse nicht erfüllt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

#### 4.3.1.3.1.18 Akuter Myokardinfarkt – RCT

Tabelle 4-110: Operationalisierung von Akuter Myokardinfarkt

Studie	Operationalisierung
AMPLIFY (CV185056)	<p>Akuter Myokardinfarkt wird zu den unerwünschten Ereignissen gezählt. Darüber hinaus wird akuter Myokardinfarkt als ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse durch das unabhängige Bewertungsgremium "Independent Central Adjudication Committee (ICAC)" beurteilt. Ein akuter Myokardinfarkt muss mindestens zwei der drei folgenden Zustände aufweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eine entsprechende klinische Situation, die auf einen Myokardinfarkt hinweist (z.B. besondere Krankengeschichte, ärztliche Untersuchung oder neu aufgetretene EKG-Veränderungen)</li> <li>• Erhöhung der Creatinkinase (CK)-MB oder Troponin T oder I <math>\geq 2 \times</math> ULN; falls keine Creatinkinase-MB oder Troponin T-Werte verfügbar sind, dann der Gesamt-CK <math>\geq 2 \times</math> ULN</li> <li>• neue, signifikante (<math>&gt; 0,04</math> Sekunden) Q-Wellen bei <math>\geq 2</math> aufeinanderfolgenden EKG-Ableitungen</li> </ul> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p>
AMPLIFY-EXT (CV185057)	<p>Akuter Myokardinfarkt wird durch das unabhängige Bewertungsgremium "Independent Central Adjudication Committee (ICAC)" beurteilt. Ein akuter Myokardinfarkt muss mindestens zwei der drei folgenden Zustände aufweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eine entsprechende klinische Situation, die auf einen Myokardinfarkt hinweist (z.B. besondere Krankengeschichte, ärztliche Untersuchung oder neu aufgetretene EKG-Veränderungen)</li> <li>• Erhöhung der Creatinkinase (CK)-MB oder Troponin T oder I <math>\geq 2 \times</math> ULN; falls keine Creatinkinase-MB oder Troponin T-Werte verfügbar sind, dann der Gesamt-CK <math>\geq 2 \times</math> ULN</li> <li>• neue, signifikante (<math>&gt; 0,04</math> Sekunden) Q-Wellen bei <math>\geq 2</math> aufeinanderfolgenden EKG-Ableitungen</li> </ul> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p>

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Akuter Myokardinfarkt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLIFY (CV185056)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMPLIFY-EXT (CV185057)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

#### AMPLIFY (CV185056)

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Behandlung wurde die Studienmedikation mit einem triple-dummy-Design verabreicht. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, denn der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung ist < 5% (die Abweichung für den Apixaban-Therapiearm betrug 15 von 2691 Patienten und die Abweichung für den Enoxaparin/Warfarin-Therapiearm betrug 15 von 2704 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Akuter Myokardinfarkt“ als niedrig eingestuft.

#### AMPLIFY-EXT (CV185057)

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. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, da der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5% ist (die Abweichung für den Apixaban-Therapiearm betrug 0 von 840 bzw. 3 von 814 Patienten und die Abweichung für den Placebo-Therapiearm betrug 3 von 829 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Akuter Myokardinfarkt“ als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Akuter Myokardinfarkt“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts „Akuter Myokardinfarkt“ während des Gesamtzeitraums von sechs Monaten dargestellt. Dieser Endpunkt wird zusätzlich auch mit den Fällen dargestellt, die durch das unabhängige Bewertungsgremium „Independent Central Adjudication Committee (ICAC)“ adjudiziert wurden.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Akuter Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>
<b>Akuter Myokardinfarkt (nicht adjudiziertes unerwünschtes Ereignis)</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	7 (0,3)	2689	6 (0,2)	1,18 [0,40; 3,52]	1,18 [0,40; 3,51] p=0,7677	0,00 [-0,00; 0,00] p=0,6878
<b>Akuter Myokardinfarkt (adjudiziertes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)<sup>4</sup></b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	4 (0,2)	2689	2 (0,1)	—	2,02 [0,37; 11,12]	0,00 [-0,00; 0,00]

<sup>1</sup>Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD).  
<sup>2</sup>Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin.  
<sup>3</sup>Dargestellt ist die RD im Rohwert.  
<sup>4</sup>Für den adjudizierten Endpunkt „Akuter Myokardinfarkt“ wurde keine OR erhoben.  
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall;  
vs. = versus.

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „Akuter Myokardinfarkt“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der sechsmonatigen Therapie (initiale Antikoagulation und parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe) nicht signifikant. Dieses Ergebnis wird auch von der Risikodifferenz und Odds Ratio bestätigt (RR=1,18; 95%-KI: [0,40; 3,51]; p=0,7677; RD=0,00; 95%-KI: [-0,00; 0,00]; p=0,6878; OR=1,18; 95%-KI: [0,40; 3,52]).

Für den adjudizierten Endpunkt „Akuter Myokardinfarkt“ erhöht sich das relative Risiko von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der sechsmonatigen Therapie (initiale Antikoagulation und parallel eingeleitete

Sekundärprophylaxe), wobei die Ereignisraten in beiden Gruppen sehr gering sind (RR=2,02; 95%-KI: [0,37; 11,12]; RD=0,00; 95%-KI: [-0,00; 0,00]).

Tabelle 4-113: Time-to-Event Analyse für Akuter Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban			Enoxaparin/Warfarin			Apixaban vs. Enoxaparin/ Warfarin
	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag)	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag)	Hazard Ratio <sup>3</sup> [95%-KI] <sup>3</sup> p-Wert <sup>3</sup>
<b>Akuter Myokardinfarkt (nicht adjudiziertes unerwünschtes Ereignis)</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	0,61	n.b.	2689	0,53	n.b.	1,11 [0,37; 3,30] p=0,8551
<sup>1</sup> Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD). <sup>2</sup> Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr). <sup>3</sup> Hazard Ratio, das Konfidenzintervall und der p-Wert beruhen auf ein proportionales Hazardmodell nach Cox. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus; n.b. = nicht bestimmbar							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den nicht adjudizierten Endpunkt „Akuter Myokardinfarkt“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin für das Eintreten des ersten Ereignisses nicht signifikant (HR=1,11; 95%-KI: [0,37; 3,30]; p=0,8551). Die Ergebnisse sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen während des Gesamtzeitraums.

Im Folgenden wird der Endpunkt „Akuter Myokardinfarkt“ anhand der AMPLIFY-EXT Studie für die Subpopulation der Zulassungspopulation, welche nicht über die ZVT abgedeckt ist, dargestellt. Gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit TVT und LE soll das individuelle Risiko-Nutzen-Verhältnis für jeden Patienten regelmäßig bestimmt werden, damit über die Fortführung der Therapie entschieden werden kann. Bei VKA muss im Besonderen ein mögliches hohes Blutungsrisiko mit dem potentiellen Nutzen abgewogen werden.

Insbesondere für die Fortsetzung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit VKA kann dies im therapeutischen Alltag regelmäßig zu einer neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Abwägung führen. Die AMPLIFY-EXT Studie untersucht, ob Patienten, deren Behandlung nach sechs bis zwölf Monaten abgeschlossen wurde – unter anderem aufgrund eines neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Profil unter VKA – von einer Fortführung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit Apixaban profitieren. Da für diese Patienten bisher im therapeutischen Alltag keine weitere medikamentöse Behandlung indiziert ist, wird dieser Vergleich gegen Placebo als Substitut für „beobachtendes Abwarten“ geführt.



Tabelle 4-114: Ergebnisse für Akuter Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>2</sup>	
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	RR [95%-KI]	RD <sup>3</sup> [95%-KI]
<b>Akuter Myokardinfarkt (adjudiziertes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)</b>								
AMPLIFY- EXT (CV185057)	840	2 (0,2)	811	3 (0,4)	826	4 (0,5)	0,49 [0,09; 2,64]	-0,00 [-0,01; 0,00]
							0,77 [0,18; 3,38]	-0,00 [-0,01; 0,01]

<sup>1</sup>Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD).  
<sup>2</sup>Dargestellt sind Apixaban 2,5 mg vs. Placebo (obere Werte) und Apixaban 5 mg vs. Placebo (untere Werte).  
<sup>3</sup>Dargestellt sind die RD im Rohwert.  
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall;  
vs. = versus.

Quellen: (Pfizer 2013b)

Für den Endpunkt „Akuter Myokardinfarkt“ war der Unterschied beider Dosierungen von Apixaban in der AMPLIFY-EXT Studie gegenüber Placebo nicht signifikant (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=0,49; 95%-KI: [0,09; 2,64]; RD=-0,00; 95%-KI: [-0,01; 0,00]; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=0,77; 95%-KI: [0,18; 3,38]; RD=-0,00; 95%-KI: [-0,01; 0,01]).

#### Fazit:

Insgesamt ist aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Akuter Myokardinfarkt“ im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin abzuleiten. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie besteht aus Kombination einer initialen, parenteralen Antikoagulation mit einem NMH und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE mit VKA und entspricht den Vorgaben des G-BA bezüglich einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

#### Begründung:

Für den patientenrelevanten nicht adjudizierten Endpunkt „Akuter Myokardinfarkt“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin bei Patienten mit gesicherter akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter symptomatischer LE innerhalb der sechsmonatigen Behandlung nicht signifikant (RR=1,18; 95%-KI: [0,40; 3,51]; p=0,7677).

Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen belegt werden.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da die relevanten Studien AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) unterschiedliche Behandlungsarme aufweisen und sich auf unterschiedliche Patientenpopulationen beziehen. Somit sind die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse nicht erfüllt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

**4.3.1.3.1.19 Akuter Schlaganfall – RCT**

Tabelle 4-115: Operationalisierung von Akuter Schlaganfall

Studie	Operationalisierung
AMPLIFY (CV185056)	<p>Ein Akuter Schlaganfall wird zu den unerwünschten Ereignissen gezählt. Darüber hinaus wird ein akuter Schlaganfall als ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse durch das unabhängige Bewertungsgremium "Independent Central Adjudication Committee (ICAC)" beurteilt. Akuter Schlaganfall ist definiert als neuer, herdförmiger neurologischer Funktionsverlust mit plötzlichem Eintreten, der mindestens 24 Stunden andauert und nicht zurückzuführen ist auf eine eindeutig identifizierbare nicht-vaskuläre Ursache (z.B. Gehirntumor, Trauma). Alle Schlaganfälle während der Studie werden mittels Bildgebung oder Autopsie beurteilt und klassifiziert als primär hämorrhagisch, nicht-hämorrhagisch, Infarkt mit hämorrhagischer Konversion oder unbekannte Form, gemäß der Definition des „American College of Cardiology (ACC)“:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• primär hämorrhagisch: Schlaganfall mit durch bildgebende Verfahren (z.B. Computertomographie oder Magnetresonanztomographie) dokumentierter Blutung im zerebralen Parenchym oder einer subduralen oder subarachnoidalen Blutung. Belege für einen hämorrhagischen Schlaganfall aus Lumbalpunktion, Neurochirurgie oder Autopsie können ebenfalls die Diagnose bestätigen</li> <li>• nicht-hämorrhagisch: ein herdförmiger neurologischer Funktionsverlust aufgrund eines Thrombus oder einer Embolie (und nicht aufgrund einer Blutung), der wenigstens noch teilweise nach 24 Stunden erkennbar ist</li> <li>• Infarkt mit hämorrhagischer Konversion: Hinweis auf eine Blutung nicht in einem primären, jedoch in einem folgenden Ultraschallbild</li> <li>• unbekannter Genese / keine Bildgebung angefertigt: die Schlaganfallform konnte nicht durch Bildgebung oder andere Methoden (Lumbalpunktion, Neurochirurgie) ermittelt werden</li> </ul> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p>
AMPLIFY- EXT (CV185057)	<p>Akuter Schlaganfall wird durch das unabhängige Bewertungsgremium "Independent Central Adjudication Committee (ICAC)" beurteilt. Akuter Schlaganfall ist definiert als neuer, herdförmiger neurologischer Funktionsverlust mit plötzlichem Eintreten, der mindestens 24 Stunden andauert und nicht zurückzuführen ist auf eine eindeutig identifizierbare nicht-vaskuläre Ursache (z.B. Gehirntumor, Trauma). Alle Schlaganfälle während der Studie werden mittels Bildgebung oder Autopsie beurteilt und klassifiziert als primär hämorrhagisch, nicht-hämorrhagisch, Infarkt mit hämorrhagischer Konversion oder unbekannte Form, gemäß der Definition des „American College of Cardiology (ACC)“:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• primär hämorrhagisch: Schlaganfall mit durch bildgebende Verfahren (z.B. Computertomographie oder Magnetresonanztomographie) dokumentierter Blutung im zerebralen Parenchym oder einer subduralen oder subarachnoidalen Blutung. Belege für einen hämorrhagischen Schlaganfall aus Lumbalpunktion, Neurochirurgie oder Autopsie können ebenfalls die Diagnose bestätigen</li> <li>• nicht-hämorrhagisch: ein herdförmiger neurologischer Funktionsverlust aufgrund eines Thrombus oder einer Embolie (und nicht aufgrund einer Blutung), der wenigstens noch teilweise nach 24 Stunden erkennbar ist</li> <li>• Infarkt mit hämorrhagischer Konversion: Hinweis auf eine Blutung nicht in einem primären, jedoch in einem folgenden Ultraschallbild</li> <li>• unbekannter Genese / keine Bildgebung angefertigt: die Schlaganfallform konnte nicht durch Bildgebung oder andere Methoden (Lumbalpunktion, Neurochirurgie) ermittelt werden</li> </ul> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p>

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Akuter Schlaganfall in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLIFY (CV185056)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AMPLIFY-EXT (CV185057)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Quellen: (Pfizer 2013a, 2013b)

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

#### AMPLIFY (CV185056)

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Behandlung wurde die Studienmedikation mit einem triple-dummy-Design verabreicht. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, denn der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung ist < 5% (die Abweichung für den Apixaban-Therapiearm betrug 15 von 2691 Patienten und die Abweichung für den Enoxaparin/Warfarin-Therapiearm betrug 15 von 2704 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Akuter Schlaganfall“ als niedrig eingestuft.

#### AMPLIFY-EXT (CV185057)

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. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, da der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5% ist (die Abweichung für den Apixaban-Therapiearm betrug 0 von 840 bzw. 3 von 814 Patienten und die Abweichung für den Placebo-Therapiearm betrug 3 von 829 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Akuter Schlaganfall“ als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Akuter Schlaganfall“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts „Akuter Schlaganfall“ während des Gesamtzeitraums von sechs Monaten dargestellt. Dieser Endpunkt wird zusätzlich auch mit den Fällen dargestellt, die durch das unabhängige Bewertungsgremium „Independent Central Adjudication Committee (ICAC)“ adjudiziert wurden.

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Akuter Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>
<b>Akuter Schlaganfall (nicht adjudiziertes unerwünschtes Ereignis)</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	15 (0,6)	2689	13 (0,5)	1,18 [0,56; 2,48]	1,17 [0,56; 2,46] p=0,6706	0,00 [-0,00; 0,00] p=0,8420
<b>Akuter Schlaganfall (adjudiziertes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)<sup>4</sup></b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	12 (0,5)	2689	8 (0,3)	—	1,51 [0,62; 3,69]	0,00 [-0,00; 0,00]

<sup>1</sup>Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD).  
<sup>2</sup>Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin.  
<sup>3</sup>Dargestellt ist die RD im Rohwert.  
<sup>4</sup>Für den adjudizierten Endpunkt „Akuter Schlaganfall“ wurde keine OR erhoben.  
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall;  
vs. = versus.

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „Akuter Schlaganfall“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der sechsmonatigen Therapie (initiale Antikoagulation und parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe) nicht signifikant. Dieses Ergebnis wird auch von der Risikodifferenz und Odds Ratio bestätigt (RR=1,17; 95%-KI: [0,56; 2,46]; p=0,6706; RD=0,00; 95%-KI: [-0,00; 0,00]; p=0,8420; OR=1,18; 95%-KI: [0,56; 2,48]).

Für den adjudizierten Endpunkt „Akuter Schlaganfall“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin ebenfalls nicht signifikant (RR=1,51; 95%-KI: [0,62; 3,69]; RD=0,00; 95%-KI: [-0,00; 0,00]).

Tabelle 4-118: Time-to-Event Analyse für Akuter Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban			Enoxaparin/Warfarin			Apixaban vs. Enoxaparin/ Warfarin
	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag)	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag)	Hazard Ratio <sup>3</sup> [95%-KI] <sup>3</sup> p-Wert <sup>3</sup>
<b>Akuter Schlaganfall (nicht adjudiziertes unerwünschtes Ereignis)</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	1,31	n.b.	2689	1,15	n.b.	1,10 [0,52; 2,31] p=0,8052

<sup>1</sup>Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD).  
<sup>2</sup>Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr).  
<sup>3</sup>Hazard Ratio, das Konfidenzintervall und der p-Wert beruhen auf ein proportionales Hazardmodell nach Cox.  
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall;  
vs. = versus; n.b. = nicht bestimmbar

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den nicht adjudizierten Endpunkt „Akuter Schlaganfall“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin für das Eintreten des ersten Ereignisses nicht signifikant (HR=1,10; 95%-KI: [0,52; 2,31]; p=0,8052). Die Ergebnisse sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen während des Gesamtzeitraums.

Im Folgenden wird der Endpunkt „Akuter Schlaganfall“ anhand der AMPLIFY-EXT Studie für die Subpopulation der Zulassungspopulation, welche nicht über die ZVT abgedeckt ist, dargestellt. Gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit TVT und LE soll das individuelle Risiko-Nutzen-Verhältnis für jeden Patienten regelmäßig bestimmt werden, damit über die Fortführung der Therapie entschieden werden kann. Bei VKA muss im Besonderen ein mögliches hohes Blutungsrisiko mit dem potentiellen Nutzen abgewogen werden.

Insbesondere für die Fortsetzung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit VKA kann dies im therapeutischen Alltag regelmäßig zu einer neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Abwägung führen. Die AMPLIFY-EXT Studie untersucht, ob Patienten, deren Behandlung nach sechs bis zwölf Monaten abgeschlossen wurde – unter anderem aufgrund eines neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Profil unter VKA – von einer Fortführung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit Apixaban profitieren. Da für diese Patienten bisher im therapeutischen Alltag keine weitere medikamentöse Behandlung indiziert ist, wird dieser Vergleich gegen Placebo als Substitut für „beobachtendes Abwarten“ geführt.

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Akuter Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>2</sup>	
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	RR [95%-KI]	RD <sup>3</sup> [95%-KI]
<b>Akuter Schlaganfall (adjudiziertes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)</b>								
AMPLIFY- EXT (CV185057)	840	1 (0,1)	811	1 (0,1)	826	5 (0,6)	0,20 [0,02; 1,70]	-0,00 [-0,01; 0,00]
							0,21 [0,02; 1,76]	-0,00 [-0,01; 0,00]

<sup>1</sup>Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD).  
<sup>2</sup>Dargestellt sind Apixaban 2,5 mg vs. Placebo (obere Werte) und Apixaban 5 mg vs. Placebo (untere Werte).  
<sup>3</sup>Dargestellt sind die RD im Rohwert.  
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall;  
vs. = versus.

Quellen: (Pfizer 2013b)

Für den Endpunkt „Akuter Schlaganfall“ war der Unterschied beider Dosierungen von Apixaban in der AMPLIFY-EXT Studie gegenüber Placebo nicht signifikant (Apixaban 2,5 mg vs. Placebo RR=0,20; 95%-KI: [0,02; 1,70]; RD=-0,00; 95%-KI: [-0,01; 0,00]; Apixaban 5 mg vs. Placebo RR=0,21; 95%-KI: [0,02; 1,76]; RD=-0,00; 95%-KI: [-0,01; 0,00]).

#### Fazit:

Insgesamt ist aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Akuter Schlaganfall“ im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin abzuleiten. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie besteht aus Kombination einer initialen, parenteralen Antikoagulation mit einem NMH und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE mit VKA und entspricht den Vorgaben des G-BA bezüglich einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

#### Begründung:

Für den patientenrelevanten nicht adjudizierten Endpunkt „Akuter Schlaganfall“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin bei Patienten mit gesicherter akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter symptomatischer LE innerhalb der sechsmonatigen Behandlung nicht signifikant (RR=1,17; 95%-KI: [0,56; 2,46]; p=0,6706).

Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen belegt werden.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da die relevanten Studien AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) unterschiedliche Behandlungsarme aufweisen und sich auf unterschiedliche Patientenpopulationen beziehen. Somit sind die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse nicht erfüllt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.



**4.3.1.3.1.20 Neuropathische Ereignisse – RCT**

Tabelle 4-120: Operationalisierung von Neuropathische Ereignisse

Studie	Operationalisierung
AMPLIFY (CV185056)	<p>Alle Berichte von unerwünschten Ereignissen werden mit einer Liste von Begriffen des „Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)“ verglichen, die auf mögliche neuropathische oder andere neurologische Ereignisse hinweisen. Unerwünschte Ereignisse, die mit einem der gelisteten Begriffe übereinstimmen und länger als 7 Tage andauern oder zu einem Arztbesuch bei einem Neurologen führen, werden durch die Sammlung spezifischer Informationen nachverfolgt, die mittels spezieller Fallberichtsbögen für diese Form von Ereignissen erhoben werden. Ein neurologischer Arztbesuch wird für jegliche schwere unerwünschte Ereignisse empfohlen, die mit einem der gelisteten Begriffe übereinstimmen und auf mögliche neuropathische oder andere neurologische Ereignisse hinweisen.</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben</p>

Quellen: (Pfizer 2013a)

Tabelle 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Neuropathische Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLIFY (CV185056)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Quellen: (Pfizer 2013a)

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

**AMPLIFY (CV185056)**

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Behandlung wurde die Studienmedikation mit einem triple-dummy-Design verabreicht. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, denn der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung ist < 5% (die Abweichung für den Apixaban-Therapiearm betrug 15 von 2691 Patienten und die Abweichung für den Enoxaparin/Warfarin-Therapiearm betrug 15 von 2704 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Neuropathische Ereignisse“ als niedrig eingestuft.

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts „Neuropathische Ereignisse“ während des Gesamtzeitraums von sechs Monaten dargestellt.

Tabelle 4-122: Ergebnisse für Neuropathische Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>
<b>Neuropathische Ereignisse</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	70 (2,6)	2689	85 (3,2)	0,82 [0,59; 1,13]	0,82 [0,60; 1,12] p=0,2171	-0,01 [-0,01; 0,00] p=0,2481
<sup>1</sup> Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD). <sup>2</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin. <sup>3</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „Neuropathische Ereignisse“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der sechsmonatigen Therapie (initiale Antikoagulation und parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe) nicht signifikant. Dieses Ergebnis wurde auch von der Risikodifferenz und dem Odds Ratio bestätigt (RR=0,82; 95%-KI: [0,60; 1,12]; p=0,2171; RD=-0,01; 95%-KI: [-0,01; 0,00]; p=0,2481; OR=0,82; 95%-KI: [0,59; 1,13]).

Tabelle 4-123: Time-to-Event Analyse für Neuropathische Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban			Enoxaparin/Warfarin			Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin
	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag)	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag)	Hazard Ratio <sup>3</sup> [95%-KI] <sup>3</sup> p-Wert <sup>3</sup>
<b>Neuropathische Ereignisse</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	6,23	n.b.	2689	7,68	n.b.	0,81 [0,59; 1,11] p=0,1915
<sup>1</sup> Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD). <sup>2</sup> Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr). <sup>3</sup> Hazard Ratio, das Konfidenzintervall und der p-Wert beruhen auf ein proportionales Hazardmodell nach Cox. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus; n.b. = nicht bestimmbar							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „Neuropathische Ereignisse“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin für das Eintreten des ersten Ereignis nicht signifikant (HR=0,81; 95%-KI: [0,59; 1,11]; p=0,1915). Die Ergebnisse sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen während des Gesamtzeitraums.

#### Fazit:

Insgesamt ist aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Neuropathische Ereignisse“ im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin abzuleiten. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie besteht aus Kombination einer initialen, parenteralen Antikoagulation mit einem NMH und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE mit VKA und entspricht den Vorgaben des G-BA bezüglich einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

#### Begründung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Neuropathische Ereignisse“ war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin bei Patienten mit gesicherter akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter symptomatischer LE innerhalb der sechsmonatigen Behandlung nicht signifikant (RR=0,82; 95%-KI: [0,60; 1,12]; p=0,2171).

Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen belegt werden.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da die relevanten Studien AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) unterschiedliche Behandlungsarme aufweisen und sich auf unterschiedliche Patientenpopulationen beziehen. Somit sind die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse nicht erfüllt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

**4.3.1.3.1.21 Erhöhte Leberwerte – RCT**

Tabelle 4-124: Operationalisierung von Erhöhte Leberwerte

Studie	Operationalisierung
AMPLIFY (CV185056)	Leberfunktionstests werden an vordefinierten Zeitpunkten durchgeführt sowie zu außerplanmäßigen Zeiten entsprechend der Standard-Krankenpflege. Follow-up Tests und Behandlungsleitfäden werden bei Ikterus bzw. erhöhten Leberwerten zur Verfügung gestellt. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.

Quellen: (Pfizer 2013a)

Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Erhöhte Leberwerte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLIFY (CV185056)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Quellen: (Pfizer 2013a)

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

**AMPLIFY (CV185056)**

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Behandlung wurde die Studienmedikation mit einem triple-dummy-Design verabreicht. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, denn der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung ist < 5% (die Abweichung für den Apixaban-Therapiearm betrug 15 von 2691 Patienten und die Abweichung für den Enoxaparin/Warfarin-Therapiearm betrug 15 von 2704 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Erhöhte Leberwerte“ als niedrig eingestuft.

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts „Erhöhte Leberwerte“ während des Gesamtzeitraums von sechs Monaten dargestellt.

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Erhöhte Leberwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>
<b>Erhöhte Leberwerte</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	162 (6,1)	2689	308 (11,5)	0,50 [0,41; 0,61]	0,53 [0,44; 0,63] p<0,0001	-0,05 [-0,07; -0,04] p<0,0001
<sup>1</sup> Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD). <sup>2</sup> Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin. <sup>3</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „Erhöhte Leberwerte“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der sechsmonatigen Therapie (initiale Antikoagulation und parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe). Dieses Ergebnis wurde auch von der Risikodifferenz und dem Odds Ratio bestätigt (RR=0,53; 95%-KI: [0,44; 0,63]; p<0,0001; RD=-0,05; 95%-KI: [-0,07; -0,04]; p<0,0001; OR=0,50; 95%-KI: [0,41; 0,61]).

Tabelle 4-127: Time-to-Event Analyse für Erhöhte Leberwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban			Enoxaparin/Warfarin			Apixaban vs. Enoxaparin/ Warfarin
	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag)	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag)	Hazard Ratio <sup>3</sup> [95%-KI] <sup>3</sup> p-Wert <sup>3</sup>
<b>Erhöhte Leberwerte</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2676	14,83	n.b.	2689	30,15	n.b.	0,51 [0,42; 0,61] p<0,0001
<sup>1</sup> Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD). <sup>2</sup> Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr). <sup>3</sup> Hazard Ratio, das Konfidenzintervall und der p-Wert beruhen auf ein proportionales Hazardmodell nach Cox. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus; n.b. = nicht bestimmbar.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Endpunkt „Erhöhte Leberwerte“ zeigte Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos für das Eintreten des ersten Ereignisses (HR=0,51; 95%-KI: [0,42; 0,61]; p<0,0001). Die Ergebnisse sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen während des Gesamtzeitraums.

#### Fazit:

Insgesamt ist aus den vorgelegten Daten ein **beträchtlicher** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Erhöhte Leberwerte“ im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin abzuleiten. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie besteht aus einer Kombination initialer, parenteraler Antikoagulation mit einem NMH und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE mit VKA und entspricht den Vorgaben des G-BA bezüglich einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

#### Begründung:

Für den Endpunkt „Erhöhte Leberwerte“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin bei Patienten mit gesicherter akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter symptomatischer LE innerhalb der sechsmonatigen Behandlung. Das relative Risiko für das Eintreten der erhöhten Leberwerte war deutlich reduziert (RR=0,53; 95%-KI: [0,44; 0,63]; p<0,0001).

Die Reduzierung „erhöhter Leberwerte“ stellt eine bedeutsame Vermeidung nicht schwerwiegender Nebenwirkungen gemäß Arzneimittelverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) dar.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der AMPLIFY (CV185056) Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da die relevanten Studien AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) unterschiedliche Behandlungsarme aufweisen und sich auf unterschiedliche Patientenpopulationen beziehen. Somit sind die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse nicht erfüllt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.



#### 4.3.1.3.1.22 Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse – RCT

Tabelle 4-128: Operationalisierung von Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse

Studie	Operationalisierung
AMPLIFY (CV185056)	<p>Dieser sekundäre Wirksamkeitsendpunkt beschreibt die Inzidenz einer adjudizierten Kombination aus symptomatischer rezidivierender VTE (definiert als nicht-tödliche proximale TVT oder nicht-tödliche LE), VTE-bedingtem Tod und schwerer Blutung während der sechsmonatigen Therapie.</p> <p><u>Nicht-tödliche proximale TVT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute symptomatische proximale DVT mit bestätigter proximaler Thrombose die mindestens die Vena poplitea (Vene der Kniekehle) oder eine weiter proximale Vene betrifft und abgebildet werden kann durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kompressions-Ultraschographie (CUS), einschließlich Graukeil (grauabgestufter)- oder farbkodierten Dopplersonographie, oder</li> <li>• aufsteigender Kontrast-Phlebographie</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Nicht-tödliche LE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute symptomatische LE mit bestätigter Thrombose die nachgewiesen werden kann durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>• einen intraluminellen Fülldefekt in Segmenten oder weiter proximalen Bereichen im Spiral-CT-Bild, oder</li> <li>• einen intraluminellen Fülldefekt oder einen plötzlichen Abbruch von Gefäßen mit einem Durchmesser größer als 2,5 mm im Lungen-Angiogramm, oder</li> <li>• einem Perfusionsdefekt von mindestens 75% in einem Segment mit einem normalen lokalen Ventilationsergebnis im Ventilations/Perfusions-Lungenscan (VPLS)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>VTE-bedingter Tod:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LE auf der Grundlage sachlicher diagnostischer Tests oder Autopsie, oder</li> <li>• Todesfälle, die nicht auf eine dokumentierte Ursache zurückgeführt werden können und für die TVT oder LE nicht als Ursache ausgeschlossen werden können</li> </ul> <p><u>Schwere 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 Umständen begleitet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobinabfall <math>\geq 2</math> g/dL</li> <li>• Transfusion von zwei oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentrat</li> <li>• Blutung, welche mindestens in einer der folgenden, kritischen Körperregionen auftrat: <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> intrakraniell,</li> <li><input type="checkbox"/> intraspinal,</li> <li><input type="checkbox"/> intraokulär (innerhalb des Auges; eine konjunktivale Blutung wurde nicht als intraokulare Blutung gewertet),</li> <li><input type="checkbox"/> perikardial,</li> <li><input type="checkbox"/> intraartikulär,</li> <li><input type="checkbox"/> intramuskulär mit Kompartmentsyndrom,</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ retroperitoneal</li> <li>• Blutung mit tödlichem Ausgang</li> </ul> <p>Die Fälle/Diagnosen wurden von einem unabhängigen Expertengremium bewertet und bestätigt (adjudiziert).</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.</p>
--	---

Quelle: (Pfizer 2013a)

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.*

Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AMPLIFY (CV185056)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Quelle: (Pfizer 2013a)

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

#### AMPLIFY (CV185056) (Pfizer 2013a)

Alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Behandlung wurde die Studienmedikation mit einem triple-dummy-Design verabreicht. Die Auswertung erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, denn die Abweichung zwischen den in beiden Therapiearmen randomisierten Patienten und der in der Analyse berücksichtigten ITT-Population ist < 5% (die Abweichung für die Apixaban-Therapiearm betrug 81 von 2691 Patienten und die Abweichung für den Enoxaparin/Warfarin-Therapiearm betrug 69 von 2704 Patienten). Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für den Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Kombinationsendpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ während des Gesamtzeitraums von sechs Monaten dargestellt.

Tabelle 4-130: Ergebnisse für symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>	RD <sup>3</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>2</sup>
<b>Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2610	73 (2,8)	2635	118 (4,5)	0,61 [0,46; 0,82]	0,62 [0,47; 0,83] p=0,0011	-0,02 [-0,03; -0,01] p=0,0014

<sup>1</sup>Umfasst alle randomisierten Patienten in der jeweiligen Gruppe unter Ausschluss von Patienten mit fehlender Endpunktinformation und Einschluss von Patienten mit Blutungsereignissen in der Behandlungsphase, die nicht Teil des Wirksamkeitendpunkt-Datensatzes sind.  
<sup>2</sup>Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin.  
<sup>3</sup>Dargestellt ist die RD im Rohwert.  
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall;  
vs. = versus.

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der sechsmonatigen Therapie (initiale Antikoagulation und parallel eingeleitete Sekundärprophylaxe). Dieses Ergebnis wird auch von der Risikodifferenz und dem Odds Ratio bestätigt (RR=0,62; 95%-KI: [0,47; 0,83]; p=0,0011; RD=-0,02; 95%-KI: [-0,03; -0,01]; p=0,0014; OR=0,61; 95%-KI: [0,46; 0,82]).

Tabelle 4-131: Time-to-Event Analyse für Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Studien	Apixaban			Enoxaparin/Warfarin			Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin
	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag) [95%-KI]	N <sup>1</sup>	Ereignisrate (%/Jahr) <sup>2</sup>	Mediane Zeit (Tag) [95%-KI]	Hazard Ratio <sup>3</sup> [95%-KI] <sup>3</sup> p-Wert <sup>3</sup>
<b>Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse</b>							
AMPLIFY (CV185056)	2610	6,08	n.b.	2635	9,91	n.b.	0,61 [0,46; 0,82] p=0,0011
<sup>1</sup> Umfasst alle randomisierten Patienten in der jeweiligen Gruppe unter Ausschluss von Patienten mit fehlender Endpunktinformation und Einschluss von Patienten mit Blutungsereignissen in der Behandlungsphase, die nicht Teil des Wirksamkeitendpunkt-Datensatzes sind. <sup>2</sup> Hazard (Ereignisrate: Patienten mit Ereignis pro 100 Patienten pro Jahr). <sup>3</sup> Hazard Ratio, das Konfidenzintervall und der p-Wert beruhen auf einem proportionalen Hazardmodell nach Cox. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.; n.b. = nicht bestimmbar.							

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Für den Kombinationsendpunkt „Symptomatische rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ zeigte Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos für das Eintreten des ersten Ereignisses (HR=0,61; 95%-KI: [0,46; 0,82]; p=0,0011). Die Ergebnisse sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen während des Gesamtzeitraums.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da die relevanten Studien AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) unterschiedliche Behandlungsarme aufweisen und sich auf unterschiedliche Patientenpopulationen beziehen. Somit sind die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse nicht erfüllt.

#### Fazit:

Insgesamt ist aus den vorgelegten Daten ein **beträchtlicher** Zusatznutzen für Apixaban im Hinblick auf den patientenrelevanten Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ im Verhältnis zur Enoxaparin/Warfarin abzuleiten. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie besteht aus einer Kombination initialer, parenteraler Antikoagulation mit einem NMH und einer parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE mit VKA und entspricht den Vorgaben des G-BA bezüglich einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

Begründung:

Für den patientenrelevanten Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin bei Patienten mit gesicherter akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter symptomatischer LE innerhalb der sechsmonatigen Behandlung (RR=0,62; 95%-KI: [0,47; 0,83]; p=0,0011).

Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) ist der Zusatznutzen im Sinne einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen als beträchtlich zu bewerten.

Aufgrund der ausreichenden Größe und der besonderen methodischen Güte der AMPLIFY (CV185056) Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da die relevanten Studien AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) unterschiedliche Behandlungsarme aufweisen und sich auf unterschiedliche Patientenpopulationen beziehen. Somit sind die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse nicht erfüllt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

#### 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. 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.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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 eingeschlossenen Studien AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) wurden a priori geplante Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte laut statistischem Analyseplan durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser a priori geplanten Subgruppenanalysen dargestellt. Die Subgruppenanalysen wurden jeweils für den Gesamtzeitraum der betreffenden Studien durchgeführt.

Es wurde keine Meta-Analysen durchgeführt, da die relevanten Studien AMPLIFY (CV185056) und AMPLIFY-EXT (CV185057) unterschiedliche Therapiearme aufweisen und somit die Voraussetzung für eine Meta-Analyse nicht erfüllen.

**4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen – RCT – Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod**

Tabelle 4-132: Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod</b>								
<b>Alle Patienten</b>	2609	59 (2,3)	2635	71 (2,7)	0,84 [0,59; 1,19]	0,84 [0,60; 1,18]	-0,00 [-0,01; 0,00]	<b>0,3128</b>
<b>Indexereignis<sup>a</sup></b>								<b>0,8198</b>
LE (mit oder ohne TVT)	900	21 (2,3)	886	23 (2,6)	0,90 [0,49; 1,63]	0,90 [0,50; 1,61]	-0,00 [-0,02; 0,01]	
Nur TVT	1698	38 (2,2)	1736	47 (2,7)	0,82 [0,53; 1,27]	0,83 [0,54; 1,26]	-0,00 [-0,02; 0,01]	
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>								<b>0,4514</b>
Männer	1524	35 (2,3)	1557	38 (2,4)	0,94 [0,59; 1,50]	0,94 [0,60; 1,48]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
Frauen	1085	24 (2,2)	1078	33 (3,1)	0,71 [0,42; 1,22]	0,72 [0,43; 1,21]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
<b>Alter I<sup>b</sup></b>								<b>0,3427</b>
< 65 Jahre	1678	39 (2,3)	1714	47 (2,7)	0,84 [0,55; 1,30]	0,85 [0,56; 1,29]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
65 - < 75 Jahre	542	13 (2,4)	561	11 (2,0)	1,20 [0,53; 2,70]	1,19 [0,54; 2,63]	0,01 [-0,01; 0,02]	
≥ 75 Jahre	389	7 (1,8)	360	13 (3,6)	0,49 [0,19; 1,24]	0,50 [0,20; 1,24]	-0,01 [-0,04; 0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter II<sup>b</sup></b>								<b>0,2202</b>
< 75 Jahre	2220	52 (2,3)	2275	58 (2,5)	0,92 [0,63; 1,34]	0,92 [0,63; 1,33]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
≥ 75 Jahre	389	7 (1,8)	360	13 (3,6)	0,49 [0,19; 1,24]	0,50 [0,20; 1,24]	-0,01 [-0,04; 0,01]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,8757</b>
Schwerwiegend oder moderat (≤ 30 oder > 30 - ≤ 50 mL/min)	169	7 (4,1)	158	7 (4,4)	0,92 [0,32; 2,66]	0,92 [0,34; 2,53]	0,00 [-0,04; 0,05]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	531	14 (2,6)	530	12 (2,3)	1,18 [0,54; 2,56]	1,17 [0,55; 2,50]	0,00 [-0,02; 0,02]	
Normal (> 80 mL/min)	1676	38 (2,3)	1719	42 (2,4)	0,93 [0,59; 1,44]	0,93 [0,60; 1,43]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung II (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,8507</b>
Schwerwiegend (≤ 30 mL/min)	14	2 (14,3)	14	1 (7,1)	1,98 [0,18; 21,53]	1,88 [0,23; 15,65]	0,07 [-0,17; 0,31]	
Moderat (> 30 - ≤ 50 mL/min)	155	5 (3,2)	144	6 (4,2)	0,76 [0,23; 2,52]	0,77 [0,24; 2,43]	-0,01 [-0,05; 0,04]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	531	14 (2,6)	530	12 (2,3)	1,18 [0,54; 2,56]	1,17 [0,55; 2,50]	0,00 [-0,02; 0,02]	
Normal (> 80 mL/min)	1676	38 (2,3)	1719	42 (2,4)	0,93 [0,59; 1,44]	0,93 [0,60; 1,43]	-0,00 [-0,01; 0,01]	



Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Body Mass Index (BMI) I<sup>b</sup></b>								<b>0,0639</b>
≤ 28 kg/m <sup>2</sup>	1321	35 (2,6)	1328	27 (2,0)	1,31 [0,79; 2,18]	1,30 [0,79; 2,14]	0,01 [-0,01; 0,02]	
> 28 kg/m <sup>2</sup>	767	14 (1,8)	784	25 (3,2)	0,56 [0,29; 1,09]	0,57 [0,30; 1,09]	-0,01 [-0,03; 0,00]	
> 33 kg/m <sup>2</sup>	507	10 (2,0)	506	18 (3,6)	0,54 [0,25; 1,19]	0,55 [0,25; 1,19]	-0,02 [-0,04; 0,00]	
<b>Body Mass Index (BMI) II<sup>b</sup></b>								<b>0,4453</b>
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	693	16 (2,3)	694	16 (2,3)	1,00 [0,50; 2,01]	1,00 [0,50; 1,97]	0,00 [-0,02; 0,02]	
> 25 - ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	985	27 (2,7)	1014	26 (2,6)	1,07 [0,62; 1,85]	1,07 [0,63; 1,82]	0,00 [-0,01; 0,02]	
> 30 - ≤ 35 kg/m <sup>2</sup>	568	9 (1,6)	575	16 (2,8)	0,56 [0,25; 1,28]	0,57 [0,25; 1,27]	-0,01 [-0,03; 0,00]	
> 35 kg/m <sup>2</sup>	349	7 (2,0)	335	12 (3,6)	0,54 [0,21; 1,40]	0,55 [0,22; 1,39]	-0,02 [-0,04; 0,01]	
<b>Gewicht<sup>b</sup></b>								<b>0,4344</b>
≤ 60 kg	225	6 (2,7)	232	10 (4,3)	0,62 [0,22; 1,74]	0,63 [0,23; 1,72]	-0,01 [-0,04; 0,02]	
> 60 - < 100 kg	1870	42 (2,2)	1892	43 (2,3)	0,99 [0,64; 1,52]	0,99 [0,65; 1,50]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
≥ 100 kg	509	11 (2,2)	508	18 (3,5)	0,60 [0,28; 1,29]	0,61 [0,29; 1,28]	-0,01 [-0,03; 0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ethnie<sup>b</sup></b>								<b>0,4814</b>
Weiß	2155	43 (2,0)	2189	58 (2,6)	0,75 [0,50; 1,11]	0,75 [0,51; 1,11]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
Schwarz oder Afroamerikaner	99	6 (6,1)	90	2 (2,2)	3,04 [0,58; 15,96]	2,91 [0,57; 14,83]	0,04 [-0,02; 0,09]	
Asiatisch	219	7 (3,2)	220	9 (4,1)	0,77 [0,28; 2,12]	0,78 [0,30; 2,06]	-0,01 [-0,04; 0,03]	
Andere	91	2 (2,2)	86	2 (2,3)	0,80 [0,11; 6,04]	0,81 [0,12; 5,42]	n.b.	
<b>Volkszugehörigkeit<sup>b,c</sup></b>								<b>n.b.</b>
Lateinamerikanisch	16	0	16	1 (6,3)	0,00 [n.b.; n.b.]	0,00 [n.b.; n.b.]	n.b.	
Nicht latein- amerikanisch	343	17 (5,0)	362	12 (3,3)	1,52 [0,71; 3,23]	1,49 [0,72; 3,07]	0,02 [-0,01; 0,05]	
<b>Geographische Region<sup>b</sup></b>								<b>0,7313</b>
Nordamerika	503	20 (4,0)	528	19 (3,6)	1,11 [0,59; 2,11]	1,11 [0,60; 2,05]	0,05 [-0,02; 0,03]	
Lateinamerika	149	3 (2,0)	150	4 (2,7)	0,74 [0,16; 3,44]	0,75 [0,17; 3,25]	-0,01 [-0,03; 0,02]	
Europa/Mittlerer Osten/Afrika	1687	29 (1,7)	1676	36 (2,1)	0,80 [0,49; 1,31]	0,80 [0,49; 1,30]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
Asien/Pazifischer Raum	270	7 (2,6)	281	12 (4,3)	0,60 [0,23; 1,53]	0,66 [0,24; 1,51]	-0,02 [-0,05; 0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Gebrechlichkeit<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Ja	45	0	49	5 (10,2)	0,00 [n.b.; n.b.]	0,00 [n.b.; n.b.]	-0,11 [-0,20; -0,02]	
Sonstig	2564	59 (2,3)	2586	66 (2,6)	0,90 [0,63; 1,28],	0,90 [0,64; 1,28]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
<b>Aktiver Krebs<sup>b</sup></b>								<b>0,5853</b>
Ja	81	3 (3,7)	78	5 (6,4)	0,55 [0,12; 2,41]	0,56 [0,13; 2,37]	-0,03 [-0,10; 0,03]	
Nein	2528	56 (2,2)	2557	66 (2,6)	0,85 [0,60; 1,23]	0,86 [0,60; 1,22]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
<b>Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)<sup>b</sup></b>								<b>0,9624</b>
Studienzentren mit TTR < 1. Quartil (< 51,5%)	388	8 (2,1)	387	8 (2,1)	1,00 [0,37; 2,68]	1,00 [0,38; 2,63]	-0,00 [-0,02; 0,02]	
Studienzentren mit TTR ≥ 1. Quartil – Median (51,5 – 59,0%)	679	18 (2,7)	692	21 (3,0)	0,87 [0,46; 1,65]	0,87 [0,47; 1,62]	-0,00 [-0,02; 0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ Median - < 3. Quartil (59,1 – 68%)	948	17 (1,8)	960	23 (2,4)	0,75 [0,40; 1,41]	0,75 [0,41; 1,40]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ 3. Quartil (> 68%)	574	13 (2,3)	593	17 (2,9)	0,79 [0,38; 1,63]	0,79 [0,39; 1,61]	-0,01 [-0,02; 0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter, Gewicht und Serum-Kreatin-Kriterien<sup>b</sup></b>								<b>0,3817</b>
Mindestens ein Kriterium wird erfüllt	457	12 (2,6)	433	18 (4,2)	0,62 [0,29; 1,30]	0,63 [0,31; 1,29]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
Kein Kriterium wird erfüllt	2152	47 (2,2)	2202	53 (2,4)	0,90 [0,61; 1,34]	0,91 [0,61; 1,33]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
<b>Anatomisches Ausmaß der LE<sup>b</sup></b>								<b>0,0569</b>
Beschränkt (nicht mehr als ein Lungen-lappen mit 25% Perfusion-einschränkung)	72	3 (4,2)	88	2 (2,3)	1,75 [0,27; 11,17]	1,73 [0,27; 11,05]	0,02 [-0,04; 0,07]	
Moderat (weder beschränkt noch erheblich)	382	13 (3,4)	385	7 (1,8)	1,92 [0,76; 4,87]	1,89 [0,76; 4,68]	n.b.	
Erheblich ( $\geq 2$ Lungenlappen mit $\geq 50\%$ Perfusion)	351	5 (1,4)	318	12 (3,8)	0,37 [0,13; 1,08]	0,38 [0,13; 1,09]	-0,02 [-0,05; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der TVT<sup>b</sup></b>								<b>0,2808</b>
Niedriges Risiko (Blutgerinnsel nur in der Vena poplitea)	412	9 (2,2)	437	14 (3,2)	0,68 [0,29; 1,59]	0,69 [0,30; 1,57]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
Moderates Risiko (weder niedriges noch hohes Risiko)	556	11 (2,0)	571	7 (1,2)	1,62 [0,62; 4,20]	1,61 [0,62; 4,13]	0,01 [-0,01; 0,02]	
Hohes Risiko (Blutgerinnsel in der Vena iliaca oder der Vena femoralis)	730	18 (2,5)	725	26 (3,6)	0,68 [0,37; 1,25]	0,69 [0,38; 1,25]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
<b>VTE Merkmal<sup>b</sup></b>								<b>0,9396</b>
Provoziert	261	7 (2,7)	263	9 (3,4)	0,77 [0,28; 2,11]	0,78 [0,29; 2,08]	-0,01 [-0,04; 0,02]	
Unprovoziert	2345	50 (2,1)	2369	62 (2,6)	0,81 [0,56; 1,18]	0,82 [0,56; 1,18]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
Die Summe der für die einzelnen Subgruppenausprägungen ausgewerteten Studienteilnehmer stimmt aufgrund fehlender Informationen zum jeweiligen Subgruppenmerkmal nicht mit der Gesamtzahl der betrachteten Studienteilnehmer überein.								
<sup>1</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert.								
<sup>a</sup> Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung.								
<sup>b</sup> A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse.								
<sup>c</sup> Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA.								
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus. LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie; n.b. = nicht bestimmbar.								

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

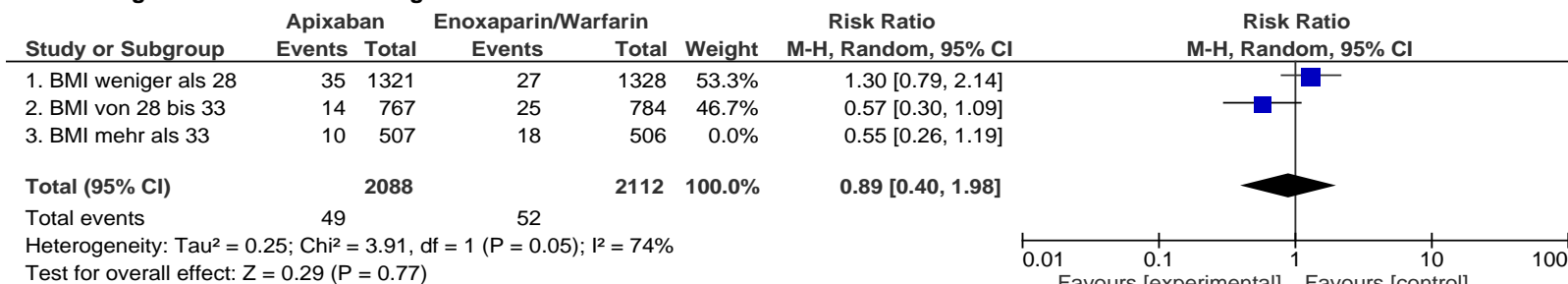
Fazit Kombinationsendpunkt: „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“:

Bei den Subgruppenanalysen nach „Body Mass Index (BMI) I“ und „Anatomisches Ausmaß der LE“ lagen die p-Werte des Interaktionsterms bei  $< 0,2$  und gaben damit einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin und dem Subgruppenmerkmal. Für die restlichen Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikation. Für „Volkszugehörigkeit“ und „Gebrechlichkeit“ konnte kein Interaktionstest durchgeführt werden. Für „Volkszugehörigkeit“ ist zu berücksichtigen, dass die Information zu diesem Subgruppenmerkmal für den größten Teil der Studienteilnehmer nicht verfügbar ist.

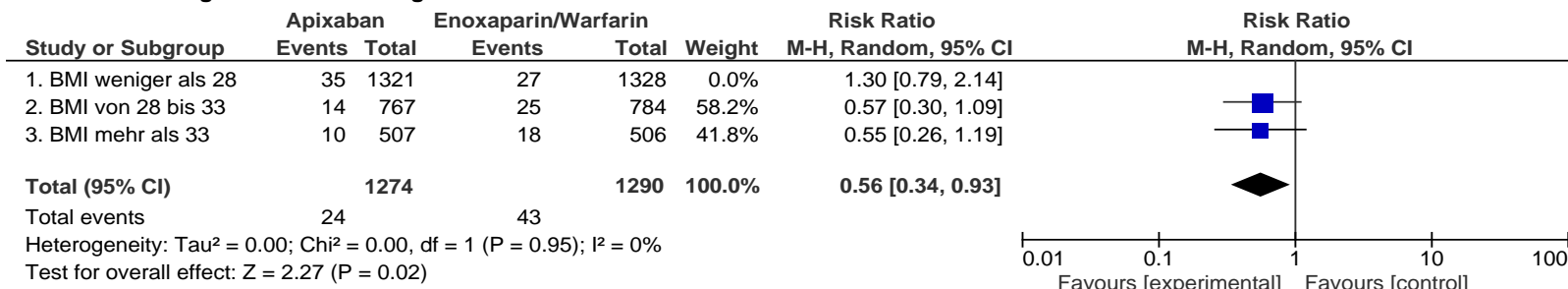
Für die Subgruppenmerkmale „Body Mass Index (BMI) I“ und das Subgruppenmerkmal „Anatomisches Ausmaß der LE“, bei denen ein zum Niveau  $\alpha = 0,2$  signifikanter Interaktionsterm und mehr als zwei Subgruppenausprägungen vorlagen, wurden paarweise Heterogenitätstests durchgeführt, um homogene Subgruppenausprägungen zu poolen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse im Rahmen der paarweisen Vergleiche dargestellt.

**BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 28 - ≤ 33 kg/m<sup>2</sup>:**



**BMI > 28 - ≤ 33 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 33 kg/m<sup>2</sup>:**



**BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 33 kg/m<sup>2</sup>:**

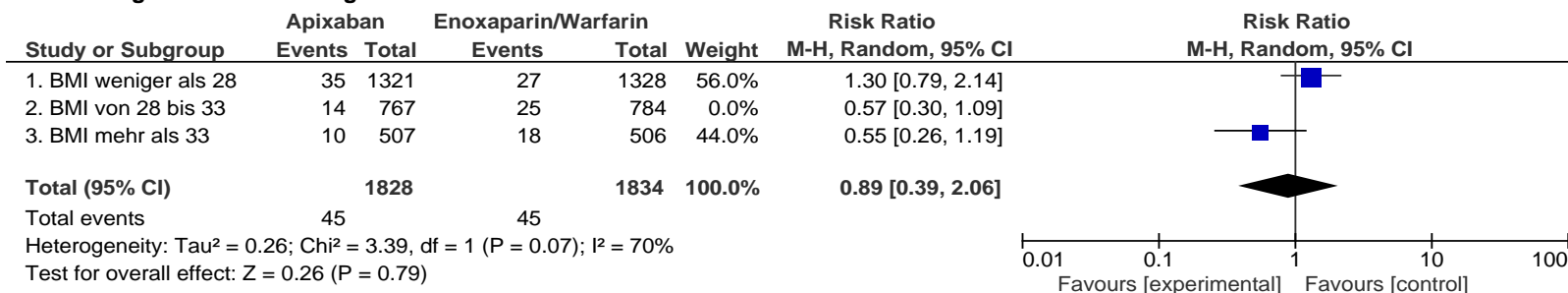


Abbildung 2: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“

In Abbildung 2 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ veranschaulicht. Die Effekte der BMI Kategorien „BMI > 28 - ≤ 33 kg/m<sup>2</sup>“ und „BMI > 33 kg/m<sup>2</sup>“ sind homogen und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich die folgenden Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal „BMI (Body Mass Index) I“: BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> und BMI > 28 kg/m<sup>2</sup> (gepoolt).

**Nach dem Poolen:**

**..BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> und BMI > 28 kg/m<sup>2</sup>:**

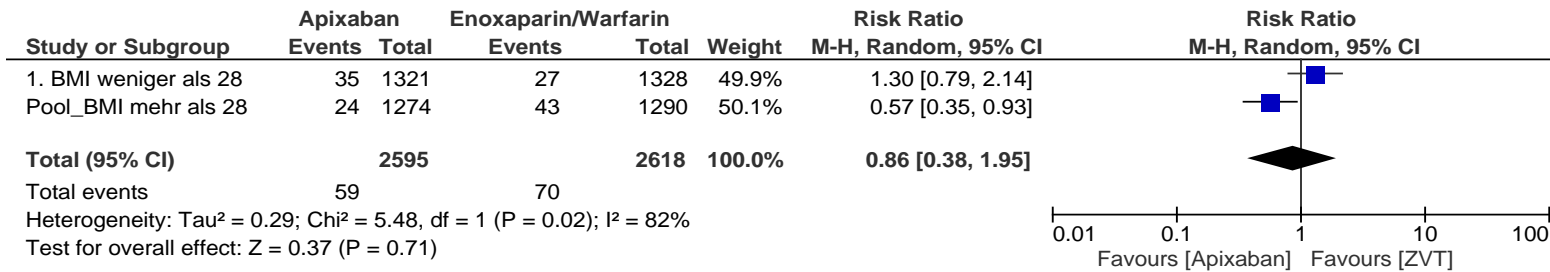


Abbildung 3: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“

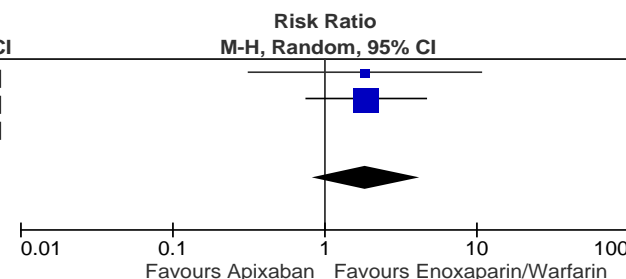
In Abbildung 3 wird das Ergebnis der gepoolten Analyse des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden Ausprägungen sind heterogen, wobei Patienten mit BMI > 28 kg/m<sup>2</sup> (gepoolte Ausprägung) unter Apixaban ein signifikant geringeres Risiko für ein Event aufweisen als unter der ZVT (RR=0,57; 95%-KI: [0,35; 0,93]) und für Patienten mit BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.



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

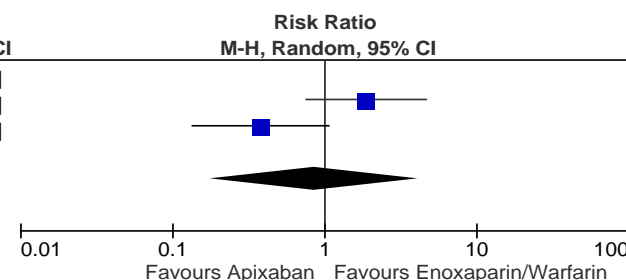
**Anatomisches Ausmaß der LE beschränkt vs. moderat:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
1. Anatomisches Ausmass LE_beschränkt	3	72	2	88	21.0%	1.83 [0.31, 10.68]
2. Anatomisches Ausmass LE_moderat	13	382	7	385	79.0%	1.87 [0.76, 4.64]
3. Anatomisches Ausmass LE_erheblich	5	351	12	318	0.0%	0.38 [0.13, 1.06]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>454</b>		<b>473</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.86 [0.83, 4.18]</b>
Total events	16		9			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.00, df = 1 (P = 0.98); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.51 (P = 0.13)						



**Anatomisches Ausmaß der LE moderat vs. erheblich:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
1. Anatomisches Ausmass LE_beschränkt	3	72	2	88	0.0%	1.83 [0.31, 10.68]
2. Anatomisches Ausmass LE_moderat	13	382	7	385	51.2%	1.87 [0.76, 4.64]
3. Anatomisches Ausmass LE_erheblich	5	351	12	318	48.8%	0.38 [0.13, 1.06]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>733</b>		<b>703</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.86 [0.18, 4.12]</b>
Total events	18		19			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 1.04; Chi <sup>2</sup> = 5.22, df = 1 (P = 0.02); I <sup>2</sup> = 81%						
Test for overall effect: Z = 0.19 (P = 0.85)						



**Anatomisches Ausmaß der LE beschränkt vs. erheblich:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
1. Anatomisches Ausmass LE_beschränkt	3	72	2	88	39.4%	1.83 [0.31, 10.68]
2. Anatomisches Ausmass LE_moderat	13	382	7	385	0.0%	1.87 [0.76, 4.64]
3. Anatomisches Ausmass LE_erheblich	5	351	12	318	60.6%	0.38 [0.13, 1.06]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>423</b>		<b>406</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.70 [0.15, 3.20]</b>
Total events	8		14			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.71; Chi <sup>2</sup> = 2.30, df = 1 (P = 0.13); I <sup>2</sup> = 57%						
Test for overall effect: Z = 0.46 (P = 0.65)						

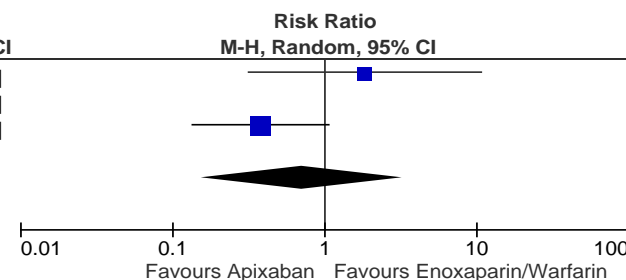


Abbildung 4: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“

In Abbildung 4 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ veranschaulicht. Die Effekte der Ausprägungen „Ausmaß beschränkt“ (*limited*) und „Ausmaß moderat“ (*moderate*) sind homogen und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich die folgenden Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal „Anatomisches Ausmaß der LE“: Erhebliches (*extensive*) Ausmaß und beschränktes bis moderates (*limited to moderate*) Ausmaß (gepoolt).

**Nach dem Poolen:**

**Anatomisches Ausmaß der LE erheblich vs. beschränkt bis moderat:**

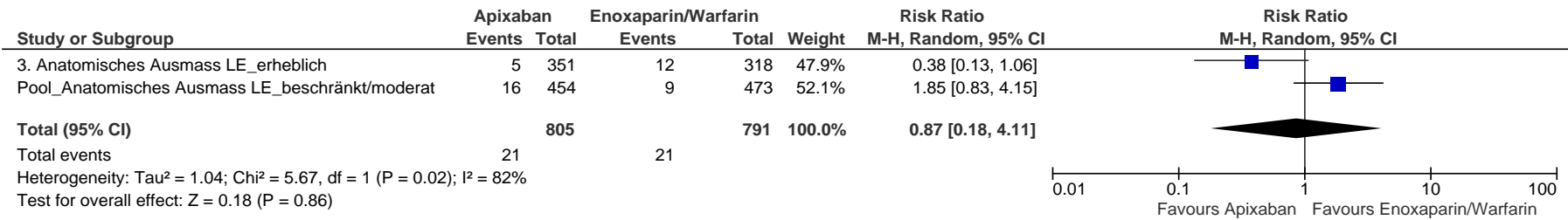


Abbildung 5: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“

In Abbildung 5 wird das Ergebnis der gepoolten Subgruppenanalyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden Ausprägungen sind heterogen, wobei für beide Subgruppenmerkmale dennoch weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

Anschließend werden die Ergebnisse der a priori definierten Subgruppenanalysen für die AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie deskriptiv dargestellt.

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

Tabelle 4-133: Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>			
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	RD <sup>2</sup> [95%-KI]	Interaktionstest (p-Wert)	
<b>Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod (ohne Imputation fehlender Werte)</b>										
<b>Indexereignis<sup>a</sup></b>									<b>0,1479</b>	
LE (mit oder ohne TVT)	296	8 (2,7)	286	4 (1,4)	278	21 (7,6)	0,36 [0,16; 0,79]	-0,05 [-0,08; -0,01]		
							0,19 [0,06; 0,53]	-0,06 [-0,10; -0,03]		
Nur TVT	544	6 (1,1)	527	10 (1,9)	551	52 (9,4)	0,12 [0,05; 0,27]	-0,08 [-0,11; -0,06]		
							0,20 [0,10; 0,39]	-0,08 [-0,10; -0,05]		

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>		Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	RD <sup>2</sup> [95%-KI]	
<b>Geografischer Region<sup>a</sup></b>									<b>n.b.</b>
Nordamerika	110	5 (4,6)	92	5 (5,4)	111	8 (7,2)	0,63	-0,02	
							[0,21; 1,85]	[-0,07; 0,04]	
Lateinamerika	50	0 (0,0)	52	1 (1,9)	60	6 (10,0)	0,74	-0,01	
							[0,26; 2,16]	[-0,08; 0,05]	
Europa/Mittlerer Osten/ Afrika	612	9 (1,5)	607	8 (1,3)	591	57 (9,6)	0,00	-0,10	
							[n.b.; n.b.]	[-0,17; -0,02]	
Asien/Pazifischer Raum	68	0 (0,0)	62	0 (0,0)	67	2 (3,0)	0,20	-0,08	
							[0,02; 1,70]	[-0,16; 0,00]	
Europa/Mittlerer Osten/ Afrika	612	9 (1,5)	607	8 (1,3)	591	57 (9,6)	0,15	-0,08	
							[0,07; 0,30]	[-0,11; -0,06]	
Asien/Pazifischer Raum	68	0 (0,0)	62	0 (0,0)	67	2 (3,0)	0,14	-0,08	
							[0,07; 0,29]	[-0,11; -0,06]	
Asien/Pazifischer Raum	68	0 (0,0)	62	0 (0,0)	67	2 (3,0)	0,00	n.b.	
							[n.b.; n.b.]		
Asien/Pazifischer Raum	68	0 (0,0)	62	0 (0,0)	67	2 (3,0)	0,00	n.b.	
							[n.b.; n.b.]		

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>		Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	RD <sup>2</sup> [95%-KI]	
<b>Alter<sup>a</sup></b>									<b>0,0452</b>
< 65 Jahre	565	2 (0,4)	550	11 (2,0)	548	40 (7,3)	0,05 [0,01; 0,20]	-0,07 [-0,09; -0,04]	
							0,28 [0,14; 0,54]	-0,05 [-0,07; -0,03]	
≥ 65 - < 75 Jahre	164	8 (4,9)	154	2 (1,3)	172	22 (12,8)	0,40 [0,19; 0,86]	-0,08 [-0,14; -0,02]	
							0,10 [0,02; 0,42]	-0,12 [-0,17; -0,06]	
≥ 75 Jahre	111	4 (3,6)	109	1 (0,9)	109	1 (10,1)	0,36 [0,12; 1,10]	-0,06 [-0,13; 0,00]	
							0,09 [0,01; 0,70]	-0,09 [-0,15; -0,03]	
<b>Geschlecht<sup>a</sup></b>									<b>0,2872</b>
Männer	487	7 (1,4)	469	11 (2,4)	468	46 (9,8)	0,14 [0,06; 0,32]	-0,08 [-0,11; -0,06]	
							0,24 [0,12; 0,46]	-0,07 [-0,10; -0,04]	
Frauen	353	7 (2,0)	344	3 (0,9)	361	27 (7,5)	0,27 [0,12; 0,60]	-0,06 [-0,09; -0,02]	
							0,12 [0,04; 0,38]	-0,07 [-0,09; -0,04]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>		Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	RD <sup>2</sup> [95%-KI]	
<b>Ethnie<sup>a</sup></b>									<b>n.b.</b>
Weiß	719	12 (1,7)	693	11 (1,6)	705	61 (8,7)	0,19 [0,10; 0,35]	-0,07 [-0,09; -0,05]	
							0,18 [0,10; 0,35]	-0,07 [-0,09; -0,05]	
Schwarz oder Afroamerikaner	23	0 (0,0)	27	1 (3,7)	29	3 (10,3)	0,00 [n.b.; n.b.]	-0,11 [-0,22; 0,01]	
							0,34 [0,04; 3,23]	-0,07 [-0,20; 0,06]	
Asiatisch	41	1 (2,4)	39	0 (0,0)	38	1 (2,6)	0,86 [0,06; 12,20]	n.b.	
							0,00 [n.b.; n.b.]	n.b.	
Andere	31	1 (3,2)	27	1 (3,7)	27	4 (14,8)	0,20 [0,02; 1,79]	-0,12 [-0,27; 0,03]	
							0,24 [0,03; 2,21]	-0,11 [-0,26; 0,04]	
<b>Volkszugehörigkeit<sup>a,b</sup></b>									<b>n.b.</b>
Lateinamerikanisch	9	0 (0,0)	8	1 (12,5)	5	0 (0,0)	n.b.	n.b.	
							n.b.	n.b.	
Nicht latein- amerikanisch	79	3 (3,8)	67	2 (3,0)	91	4 (4,4)	0,90 [0,21; 3,91]	-0,00 [-0,06; 0,05]	
							0,67 [0,13; 3,53]	-0,01 [-0,07; 0,04]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>		
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	RD <sup>2</sup> [95%-KI]	Interaktionstest (p-Wert)
<b>Gewicht<sup>a</sup></b>									<b>0,5916</b>
≤ 60 kg	58	1 (1,7)	59	3 (5,1)	48	8 (16,7)	0,10 [0,01; 0,82]	-0,15 [-0,26; -0,04]	
							0,31 [0,09; 1,08]	-0,12 [-0,23; 0,00]	
> 60 kg	780	13 (1,7)	751	11 (1,5)	778	65 (8,4)	0,20 [0,11; 0,36]	-0,07 [-0,09; -0,05]	
							0,18 [0,09; 0,33]	-0,07 [-0,09; -0,05]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>		Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	RD <sup>2</sup> [95%-KI]	
<b>Body Mass Index (BMI) <sup>a</sup></b>									<b>0,7389</b>
≤ 28 kg/m <sup>2</sup>	406	8 (2,0)	379	6 (1,6)	389	37 (9,5)	0,20 [0,09; 0,43]	-0,08 [-0,11; -0,05]	
							0,17 [0,07; 0,40]	-0,08 [-0,11; -0,05]	
> 28 - ≤ 33 kg/m <sup>2</sup>	266	4 (1,5)	263	3 (1,1)	273	21 (7,7)	0,19 [0,07; 0,56]	-0,06 [-0,10; -0,03]	
							0,15 [0,04; 0,49]	-0,07 [-0,10; -0,03]	
> 33 kg/m <sup>2</sup>	165	2 (1,2)	166	5 (3,0)	160	14 (8,8)	0,14 [0,03; 0,59]	-0,06 [-0,11; -0,02]	
							0,34 [0,13; 0,91]	-0,05 [-0,10; 0,00]	



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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>		Interaktionstest (p-Wert)	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	RD <sup>2</sup> [95%-KI]		
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>a</sup></b>									<b>n.b.</b>	
Schwerwiegend oder moderat (≤ 30 oder > 30 - ≤ 50 mL/min)	48	2 (4,2)	44	0 (0,0)	46	5 (10,9)	0,36	-0,05	[0,08; 1,72]	[-0,16; 0,05]
							0,00	-0,12		
							[n.b.; n.b.]			[-0,21; -0,02]
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	174	5 (2,9)	168	5 (3,0)	194	23 (11,9)	0,24	-0,09	[0,09; 0,62]	[-0,14; -0,04]
							0,25	-0,09		
							[0,10; 0,65]			[-0,14; -0,04]
Normal (> 80 mL/min)	595	7 (1,2)	580	8 (1,4)	564	42 (7,5)	0,16	-0,06	[0,07; 0,35]	[-0,08; -0,04]
							0,19	-0,06		
							[0,09; 0,40]			[-0,08; -0,03]

<sup>1</sup>Dargestellt sind Apixaban 2,5 mg vs. Placebo (obere Werte) und Apixaban 5 mg vs. Placebo (untere Werte).<sup>2</sup>Dargestellt ist die RD im Rohwert.<sup>a</sup>A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse.<sup>b</sup>Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA.

LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie; n.b. = nicht bestimmbar.

Quellen: (Pfizer 2013b)

**4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT – Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität**

Tabelle 4-134: Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität</b>								
<b>Alle Patienten</b>	2609	84 (3,2)	2635	104 (3,9)	0,81 [0,60; 1,08]	0,82 [0,61; 1,08]	-0,01 [-0,02; 0,00]	<b>0,1554</b>
<b>Indexereignis<sup>a</sup></b>								<b>0,8979</b>
LE (mit oder ohne TVT)	900	31 (3,4)	886	38 (4,3)	0,80 [0,49; 1,29]	0,80 [0,50; 1,28]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
Nur TVT	1698	53 (3,1)	1736	65 (3,7)	0,83 [0,57; 1,20]	0,83 [0,58; 1,19]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>								<b>0,7162</b>
Männer	1524	46 (3,0)	1557	55 (3,5)	0,85 [0,57; 1,27]	0,85 [0,58; 1,26]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
Frauen	1085	38 (3,5)	1078	49 (4,5)	0,76 [0,49; 1,17]	0,77 [0,51; 1,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
<b>Alter I<sup>b</sup></b>								<b>0,7920</b>
< 65 Jahre	1678	51 (3,0)	1714	63 (3,7)	0,82 [0,56; 1,20]	0,83 [0,58; 1,19]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
65 - < 75 Jahre	542	16 (3,0)	561	18 (3,2)	0,90 [0,45; 1,78]	0,90 [0,47; 1,75]	-0,00 [-0,02; 0,02]	
≥ 75 Jahre	389	17 (4,4)	360	23 (6,4)	0,67 [0,35; 1,28]	0,68 [0,37; 1,26]	-0,02 [-0,05; 0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter II<sup>b</sup></b>								<b>0,5325</b>
< 75 Jahre	2220	67 (3,0)	2275	81(3,6)	0,84 [0,61; 1,17]	0,85 [0,62; 1,17]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
≥ 75 Jahre	389	17 (4,4)	360	23 (6,4)	0,67 [0,35; 1,28]	0,68 [0,37; 1,26]	-0,02 [-0,05; 0,01]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,3416</b>
Schwerwiegend oder moderat (≤ 30 oder > 30 - ≤ 50 mL/min)	169	11 (6,5)	158	16 (10,1)	0,62 [0,28; 1,39]	0,65 [0,31; 1,36]	-0,03 [-0,09; 0,02]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	531	23 (4,3)	530	18 (3,4)	1,29 [0,69; 2,43]	1,28 [0,70; 2,34]	0,01 [-0,02; 0,03]	
Normal (> 80 mL/min)	1676	48 (2,9)	1719	57 (3,3)	0,86 [0,58; 1,27]	0,87 [0,59; 1,26]	-0,00 [-0,02; 0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung II (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance) <sup>b</sup></b>								<b>0,5310</b>
Schwerwiegend (≤ 30 mL/min)	14	4 (28,6)	14	6 (42,9)	0,55 [0,11; 2,68]	0,67 [0,23; 1,96]	-0,14 [-0,49; 0,21]	
Moderat (> 30 - ≤ 50 mL/min)	155	7 (4,5)	144	10 (6,9)	0,64 [0,24; 1,73]	0,66 [0,26; 1,68]	-0,02 [-0,08; 0,03]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	531	23 (4,3)	530	18 (3,4)	1,29 [0,69; 2,43]	1,28 [0,70; 2,34]	0,01 [-0,02; 0,03]	
Normal (> 80 mL/min)	1676	48 (2,9)	1719	57 (3,3)	0,86 [0,58; 1,27]	0,87 [0,59; 1,26]	-0,00 [-0,02; 0,01]	
<b>Body Mass Index (BMI) I<sup>b</sup></b>								<b>0,0720</b>
≤ 28 kg/m <sup>2</sup>	1321	54 (4,1)	1328	49 (3,7)	1,11 [0,75; 1,65]	1,11 [0,76; 1,62]	0,00 [-0,01; 0,02]	
> 28 kg/m <sup>2</sup>	767	17 (2,2)	784	32 (4,1)	0,53 [0,29; 0,97]	0,54 [0,30; 0,97]	-0,02 [-0,04; -0,00]	
> 33 kg/m <sup>2</sup>	507	13 (2,6)	506	22 (4,3)	0,58 [0,29; 1,16]	0,59 [0,30; 1,16]	-0,02 [-0,04; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Body Mass Index (BMI) II<sup>b</sup></b>								<b>0,4644</b>
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	693	30 (4,3)	694	33 (4,8)	0,91 [0,55; 1,50]	0,91 [0,56; 1,47]	-0,00 [-0,03; 0,02]	
> 25 - ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	985	33 (3,4)	1014	34 (3,4)	1,00 [0,61; 1,62]	1,00 [0,62; 1,60]	0,00 [-0,02; 0,02]	
> 30 - ≤ 35 kg/m <sup>2</sup>	568	11 (1,9)	575	20 (3,5)	0,55 [0,26; 1,15]	0,55 [0,27; 1,15]	-0,02 [-0,03; 0,00]	
> 35 kg/m <sup>2</sup>	349	10 (2,9)	335	16 (4,8)	0,59 [0,26; 1,31]	0,60 [0,27; 1,30]	-0,02 [-0,05; 0,01]	
<b>Gewicht<sup>b</sup></b>								<b>0,1500</b>
≤ 60 kg	225	10 (4,4)	232	19 (8,2)	0,52 [0,24; 1,15]	0,54 [0,25; 1,15]	-0,04 [-0,08; 0,01]	
> 60 - < 100 kg	1870	62 (3,3)	1892	63 (3,3)	0,99 [0,70; 1,42]	0,99 [0,70; 1,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	
≥ 100 kg	509	12 (2,4)	508	22 (4,3)	0,53 [0,26; 1,09]	0,54 [0,27; 1,09]	-0,02 [-0,04; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ethnie<sup>b</sup></b>								<b>0,2807</b>
Weiß	2155	62 (2,9)	2189	83 (3,8)	0,75 [0,54; 1,05]	0,76 [0,55; 1,05]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
Schwarz oder Afroamerikaner	99	7 (7,1)	90	2 (2,2)	3,51 [0,69; 17,93]	3,36 [0,67; 16,79]	0,05 [-0,01; 0,11]	
Asiatisch	219	11 (5,0)	220	13 (5,9)	0,84 [0,37; 1,92]	0,85 [0,39; 1,85]	-0,01 [-0,05; 0,03]	
Andere	91	3 (3,3)	86	6 (7,0)	0,42 [0,10; 1,74]	0,44 [0,12; 1,68]	-0,03 [-0,08; 0,03]	
<b>Volkszugehörigkeit<sup>b,c</sup></b>								<b>n.b.</b>
Lateinamerikanisch	16	0	16	1 (6,3)	0,00 [n.b.; n.b.]	0,00 [n.b.; n.b.]	n.b.	
Nicht latein- amerikanisch	343	18 (5,2)	362	17 (4,7)	1,12 [0,57; 2,21]	1,11 [0,58; 2,12]	0,01 [-0,02; 0,04]	
<b>Geographische Region<sup>b</sup></b>								<b>0,9550</b>
Nordamerika	503	23 (4,6)	528	26 (4,9)	0,93 [0,52; 1,65]	0,93 [0,54; 1,61]	-0,00 [-0,03; 0,02]	
Lateinamerika	149	7 (4,7)	150	10 (6,7)	0,68 [0,25; 1,87]	0,70 [0,28; 1,78]	-0,02 [-0,07; 0,03]	
Europa/Mittlerer Osten/Afrika	1687	42 (2,5)	1676	52 (3,1)	0,79 [0,53; 1,20]	0,80 [0,54; 1,19]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
Asien/Pazifischer Raum	270	12 (4,4)	281	16 (5,7)	0,76 [0,35; 1,65]	0,78 [0,37; 1,61]	-0,01 [-0,05; 0,02]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Gebrechlichkeit<sup>b</sup></b>								<b>0,5132</b>
Ja	45	5 (11,1)	49	9 (18,4)	0,56 [0,17; 1,82]	0,61 [0,22; 1,68]	-0,07 [-0,22; 0,07]	
Sonstig	2564	79 (3,1)	2586	95 (3,7)	0,83 [0,61; 1,13]	0,84 [0,63; 1,12]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
<b>Aktiver Krebs<sup>b</sup></b>								<b>0,6888</b>
Ja	81	11 (13,6)	78	11 (14,1)	0,99 [0,40; 2,45]	0,99 [0,46; 2,14]	-0,00 [-0,11; 0,10]	
Nein	2528	73 (2,9)	2557	93 (3,6)	0,79 [0,58; 1,07]	0,79 [0,59; 1,07]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
<b>Ausmaß der Patientenzeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)<sup>b</sup></b>								<b>0,8921</b>
Studienzentren mit TTR < 1, Quartil (< 51,5%)	388	12 (3,1)	387	17 (4,4)	0,69 [0,33; 1,47]	0,70 [0,34; 1,45]	-0,01 [-0,04; 0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ 1, Quartil – Median (51,5 – 59,0%)	679	26 (3,8)	692	28 (4,0)	0,94 [0,55; 1,63]	0,95 [0,56; 1,59]	-0,00 [-0,02; 0,02]	
Studienzentren mit TTR ≥ Median - < 3, Quartil (59,1 – 68%)	948	27 (2,8)	960	34 (3,5)	0,80 [0,48; 1,33]	0,80 [0,49; 1,32]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ 3, Quartil (> 68%)	574	16 (2,8)	593	23 (3,9)	0,71 [0,37; 1,36]	0,72 [0,38; 1,35]	-0,01 [-0,03; 0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter, Gewicht und Serum-Kreatin-Kriterien<sup>b</sup></b>								<b>0,5227</b>
Mindestens ein Kriterium wird erfüllt	457	23 (5,0)	433	31 (7,2)	0,69 [0,39; 1,20]	0,70 [0,42; 1,19]	-0,02 [-0,05; 0,01]	
Kein Kriterium wird erfüllt	2152	61 (2,8)	2202	73 (3,3)	0,85 [0,60; 1,20]	0,85 [0,61; 1,19]	-0,00 [-0,02; 0,01]	
<b>Anatomisches Ausmaß der LE<sup>b</sup></b>								<b>0,0933</b>
Beschränkt (nicht mehr als ein Lungenlappen mit 25% Perfusionseinschränkung)	72	4 (5,6)	88	3 (3,4)	1,60 [0,34; 7,58]	1,58 [0,34; 7,23]	0,02 [-0,04; 0,08]	
Moderat (weder beschränkt noch erheblich)	382	18 (4,7)	385	15 (3,9)	1,20 [0,60; 2,42]	1,19 [0,61; 2,32]	0,01 [-0,02; 0,04]	
Erheblich (≥ 2 Lungenlappen mit ≥ 50% Perfusion)	351	7 (2,0)	318	16 (5,0)	0,39 [0,16; 0,96]	0,40 [0,16; 0,97]	-0,03 [-0,06; -0,00]	



Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der TVT<sup>b</sup></b>								<b>0,2337</b>
Niedriges Risiko (Blutgerinnsel nur in der Vena poplitea)	412	10 (2,4)	437	19 (4,3)	0,55 [0,25; 1,20]	0,56 [0,27; 1,19]	-0,02 [-0,04; 0,01]	
Moderates Risiko (weder niedriges noch hohes Risiko)	556	14 (2,5)	571	10 (1,8)	1,44 [0,64; 3,28]	1,43 [0,64; 3,21]	0,01 [-0,01; 0,02]	
Hohes Risiko (Blutgerinnsel in der Vena iliaca oder der Vena femoralis)	730	29 (4,0)	725	36 (5,0)	0,79 [0,48; 1,31]	0,80 [0,50; 1,29]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
<b>VTE Merkmal<sup>b</sup></b>								<b>0,4446</b>
Provoziert	261	11 (4,2)	263	18 (6,8)	0,60 [0,28; 1,29]	0,61 [0,29; 1,27]	-0,03 [-0,07; 0,01]	
Unprovoziert	2345	71 (3,0)	2369	86 (3,6)	0,83 [0,60; 1,14]	0,83 [0,61; 1,14]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
Die Summe der für die einzelnen Subgruppenausprägungen ausgewerteten Studienteilnehmer stimmt aufgrund fehlender Informationen zum jeweiligen Subgruppenmerkmal nicht mit der Gesamtzahl der betrachteten Studienteilnehmer überein.								
<sup>1</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert.								
<sup>a</sup> Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung.								
<sup>b</sup> A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse.								
<sup>c</sup> Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA.								
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus. LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie; n.b. = nicht bestimmbar.								

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

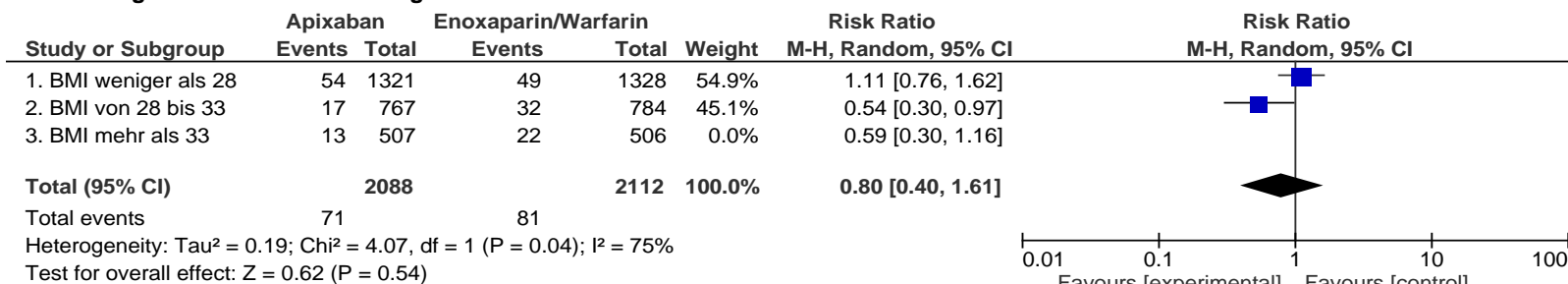
Fazit Kombinationsendpunkt: „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“

Bei den Subgruppenanalysen nach „Body Mass Index (BMI) I“, „Gewicht“ und „Anatomisches Ausmaß der LE“ lagen die p-Werte des Interaktionsterms bei  $< 0,2$  und gaben damit einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin und dem Subgruppenmerkmal. Für die restlichen Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikation. Für „Volkszugehörigkeit“ konnte kein Interaktionstest durchgeführt werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Information zu diesem Subgruppenmerkmal für den größten Teil der Studienteilnehmer nicht verfügbar ist.

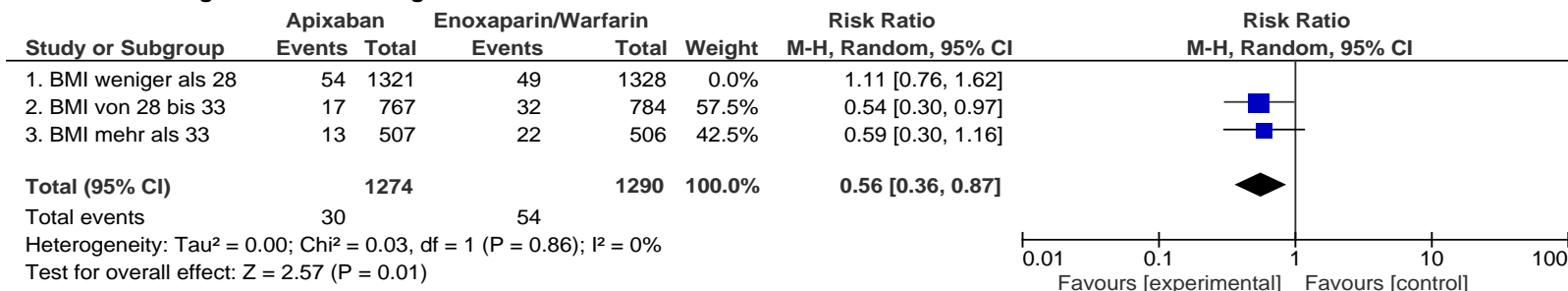
Für die Subgruppenmerkmale „Body Mass Index (BMI) I“, „Gewicht“ und „Anatomisches Ausmaß der LE“, bei denen ein zum Niveau  $\alpha = 0,2$  signifikanter Interaktionsterm und mehr als zwei Subgruppenausprägungen vorlagen, wurden paarweise Heterogenitätstests durchgeführt, um homogene Subgruppenausprägungen zu poolen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse im Rahmen der paarweisen Vergleiche dargestellt.

**BMI ≤ 28 kg/m² vs. BMI > 28 - ≤ 33 kg/m²:**



**BMI > 28 - ≤ 33 kg/m² vs. BMI > 33 kg/m²:**



**BMI ≤ 28 kg/m² vs. BMI > 33 kg/m²:**

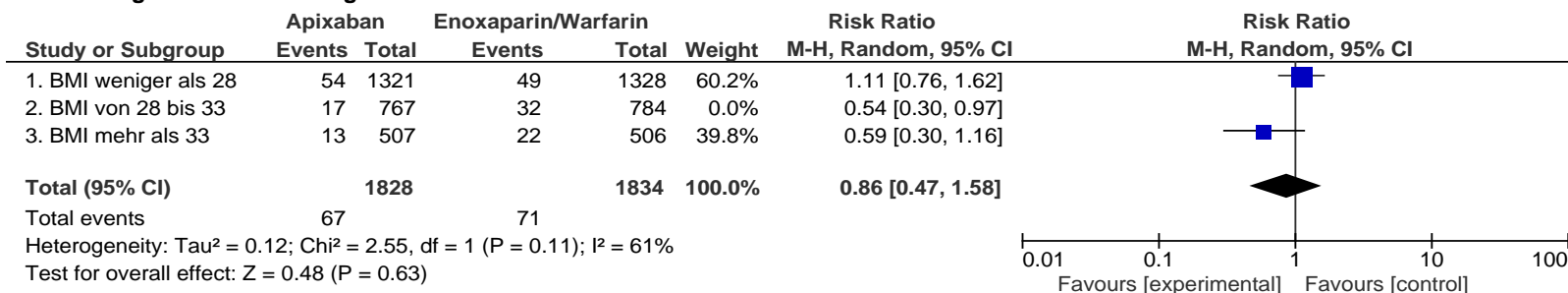


Abbildung 6: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“

In Abbildung 6 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ veranschaulicht. Die Effekte der BMI Kategorien „BMI > 28 - 33 kg/m<sup>2</sup>“ und „BMI > 33 kg/m<sup>2</sup>“ sind homogen ( $I^2 < 40%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich die folgenden Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal „BMI (Body Mass Index) I“: BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> und BMI > 28 kg/m<sup>2</sup> (gepoolt).

**Nach dem Poolen:**

**BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 28 kg/m<sup>2</sup>:**

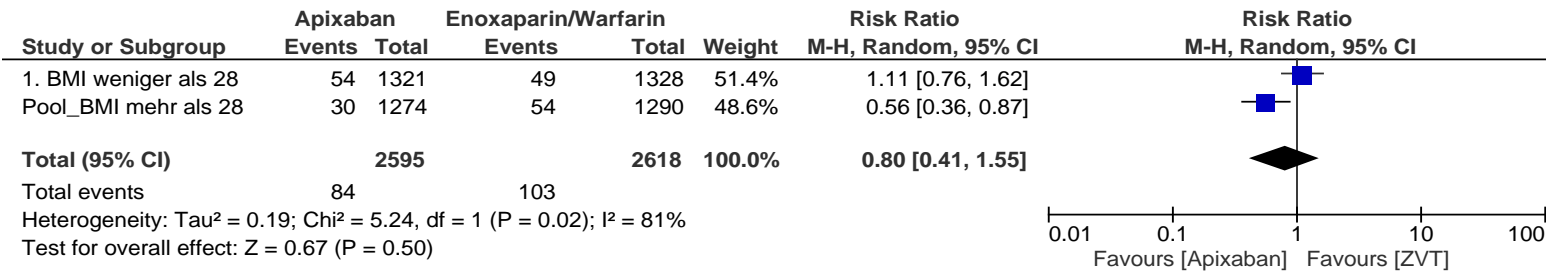


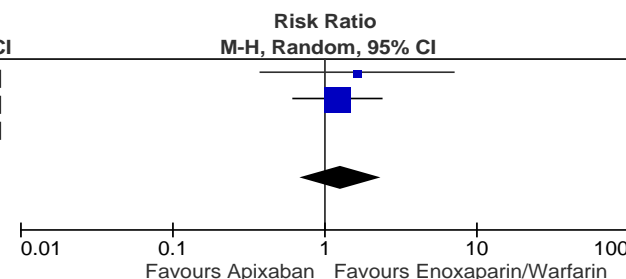
Abbildung 7: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“

In Abbildung 7 wird das Ergebnis der gepoolten Subgruppenanalyse des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden Ausprägungen sind heterogen, wobei Patienten mit BMI > 28 kg/m<sup>2</sup> (gepoolte Ausprägung) unter Apixaban ein signifikant geringeres Risiko für ein Event aufweisen als unter der ZVT (RR=0,56; 95%-KI: [0,36; 0,87]) und für Patienten mit BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

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

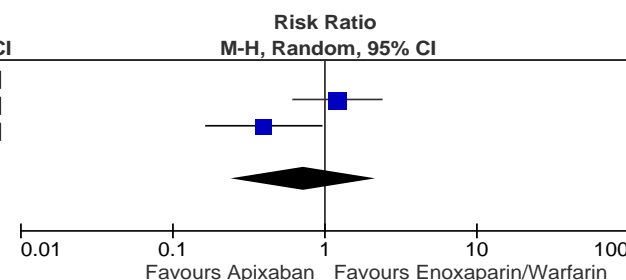
**Anatomisches Ausmaß der LE beschränkt vs. moderat:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
1. Anatomisches Ausmass LE_beschränkt	4	72	3	88	17.3%	1.63 [0.38, 7.05]
2. Anatomisches Ausmass LE_moderat	18	382	15	385	82.7%	1.21 [0.62, 2.36]
3. Anatomisches Ausmass LE_erheblich	7	351	16	318	0.0%	0.40 [0.17, 0.95]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>454</b>		<b>473</b>		<b>100.0%</b>	<b>1.27 [0.69, 2.34]</b>
Total events	22		18			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.13, df = 1 (P = 0.72); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.78 (P = 0.44)						



**Anatomisches Ausmaß der LE moderat vs. erheblich:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
1. Anatomisches Ausmass LE_beschränkt	4	72	3	88	0.0%	1.63 [0.38, 7.05]
2. Anatomisches Ausmass LE_moderat	18	382	15	385	53.3%	1.21 [0.62, 2.36]
3. Anatomisches Ausmass LE_erheblich	7	351	16	318	46.7%	0.40 [0.17, 0.95]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>733</b>		<b>703</b>		<b>100.0%</b>	<b>0.72 [0.24, 2.14]</b>
Total events	25		31			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.47; Chi <sup>2</sup> = 3.94, df = 1 (P = 0.05); I <sup>2</sup> = 75%						
Test for overall effect: Z = 0.59 (P = 0.55)						



**Anatomisches Ausmaß der LE beschränkt vs. erheblich:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
1. Anatomisches Ausmass LE_beschränkt	4	72	3	88	41.0%	1.63 [0.38, 7.05]
2. Anatomisches Ausmass LE_moderat	18	382	15	385	0.0%	1.21 [0.62, 2.36]
3. Anatomisches Ausmass LE_erheblich	7	351	16	318	59.0%	0.40 [0.17, 0.95]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>423</b>		<b>406</b>		<b>100.0%</b>	<b>0.71 [0.18, 2.77]</b>
Total events	11		19			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.62; Chi <sup>2</sup> = 2.64, df = 1 (P = 0.10); I <sup>2</sup> = 62%						
Test for overall effect: Z = 0.50 (P = 0.62)						

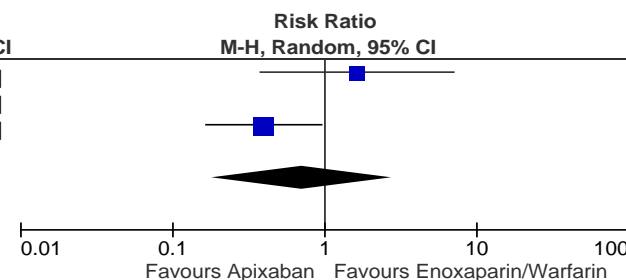


Abbildung 8: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“

In Abbildung 8 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ veranschaulicht. Die Effekte der Ausprägungen „Ausmaß beschränkt“ (*limited*) und „Ausmaß moderat“ (*moderate*) sind homogen und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich die folgenden Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal „Anatomisches Ausmaß der LE“: Erhebliches (*extensive*) Ausmaß und beschränktes bis moderates (*limited to moderate*) Ausmaß (gepoolt).

**Nach dem Poolen:**

**Anatomisches Ausmaß der LE erheblich vs. beschränkt bis moderat:**

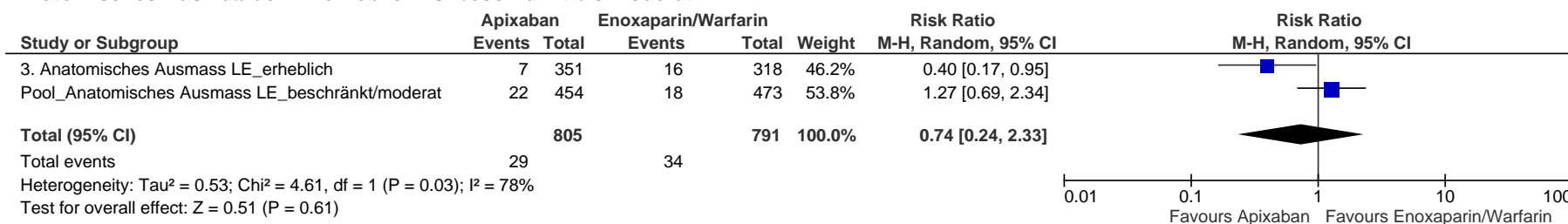
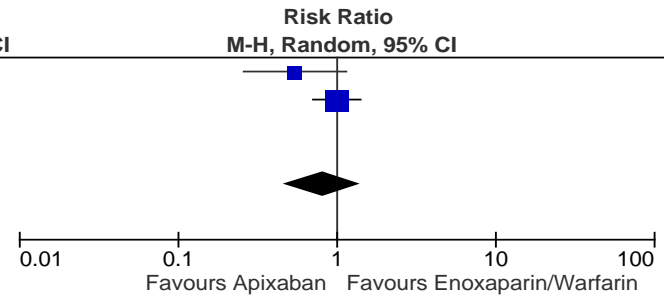


Abbildung 9: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“

In Abbildung 9 wird das Ergebnis der gepoolten Subgruppenanalyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden Ausprägungen sind heterogen, wobei Patienten mit dem LE Ausmaß erheblich (*extensive*) unter Apixaban ein signifikant geringeres Risiko für ein Event aufweisen als unter der ZVT (RR=0,40; 95%-KI: [0,17; 0,95]) und für Patienten mit dem LE Ausmaß beschränkt oder moderat (*limited to moderate*) (gepoolte Ausprägung) weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

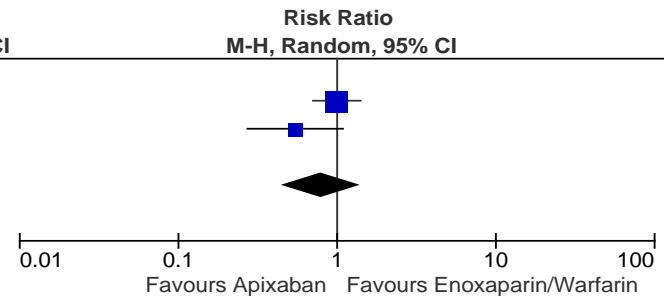
**Gewicht ≤ 60 kg vs. Gewicht > 60 - < 100 kg:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	
4. Gewicht unter 60	10	225	19	232	34.7%	0.54	[0.26, 1.14]
5. Gewicht 60 bis 100	62	1870	63	1892	65.3%	1.00	[0.71, 1.41]
6. Gewicht über 100	12	509	22	508	0.0%	0.54	[0.27, 1.09]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>2095</b>		<b>2124</b>		<b>100.0%</b>	<b>0.81</b>	<b>[0.46, 1.42]</b>
Total events	72		82				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.10; Chi <sup>2</sup> = 2.11, df = 1 (P = 0.15); I <sup>2</sup> = 53%							
Test for overall effect: Z = 0.74 (P = 0.46)							



**Gewicht > 60 - < 100 kg vs. Gewicht ≥ 100 kg:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	
4. Gewicht unter 60	10	225	19	232	0.0%	0.54	[0.26, 1.14]
5. Gewicht 60 bis 100	62	1870	63	1892	62.9%	1.00	[0.71, 1.41]
6. Gewicht über 100	12	509	22	508	37.1%	0.54	[0.27, 1.09]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>2379</b>		<b>2400</b>		<b>100.0%</b>	<b>0.80</b>	<b>[0.45, 1.41]</b>
Total events	74		85				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.10; Chi <sup>2</sup> = 2.34, df = 1 (P = 0.13); I <sup>2</sup> = 57%							
Test for overall effect: Z = 0.78 (P = 0.43)							



**Gewicht ≤ 60 vs. Gewicht ≥ 100 kg:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	
4. Gewicht unter 60	10	225	19	232	46.5%	0.54	[0.26, 1.14]
5. Gewicht 60 bis 100	62	1870	63	1892	0.0%	1.00	[0.71, 1.41]
6. Gewicht über 100	12	509	22	508	53.5%	0.54	[0.27, 1.09]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>734</b>		<b>740</b>		<b>100.0%</b>	<b>0.54</b>	<b>[0.33, 0.90]</b>
Total events	22		41				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.00, df = 1 (P = 1.00); I <sup>2</sup> = 0%							
Test for overall effect: Z = 2.36 (P = 0.02)							

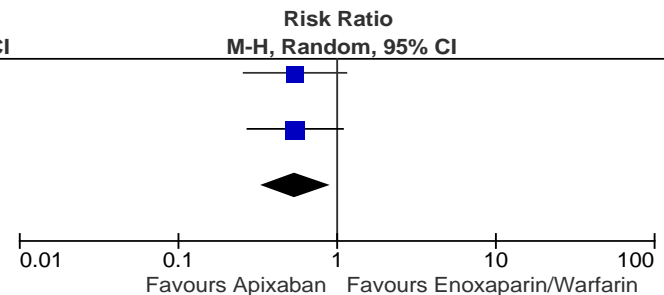


Abbildung 10: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Gewicht“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“

In Abbildung 10 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „Gewicht“ veranschaulicht. Die Effekte der Ausprägungen „Gewicht ≤ 60 kg“ und „Gewicht ≥ 100 kg“ sind homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich die folgenden Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal „Gewicht“: Gewicht > 60 - < 100 kg und Gewicht ≤ 60 oder ≥ 100 kg (gepoolt).

**Nach dem Poolen:**

**Gewicht > 60 - < 100 kg vs. Gewicht ≤ 60 oder ≥ 100 kg:**

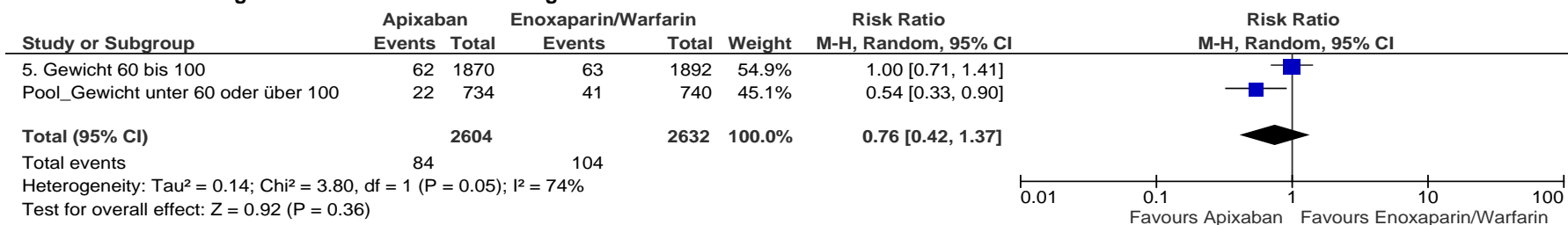


Abbildung 11: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Gewicht“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“

In Abbildung 11 wird das Ergebnis der gepoolten Analyse des Subgruppenmerkmals „Gewicht“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden Ausprägungen sind heterogen, wobei Patienten mit dem Gewicht ≤ 60 oder ≥ 100 kg (gepoolte Ausprägung) unter Apixaban ein signifikant geringeres Risiko für ein Event aufweisen als unter der ZVT (RR=0,54; 95%-KI: [0,33; 0,90]) und für Patienten mit dem Gewicht > 60 - < 100 kg weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

Anschließend werden die Ergebnisse der a priori definierten Subgruppenanalysen für die AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie deskriptiv dargestellt.



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

Tabelle 4-135: Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>		Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	RD <sup>2</sup> [95%-KI]	
<b>Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität (ohne Imputation fehlender Werte)</b>									
<b>Indexereignis (mit Imputation fehlender Werte: 100% der Patienten mit fehlenden Werten in den Apixaban- <u>und</u> Placebo-Gruppen haben ein Ereignis hinsichtlich des Endpunkts erlebt)<sup>a</sup></b>									<b>0,7652</b>
LE (mit oder ohne TVT)	296	13 (4,4)	286	11 (3,9)	278	32 (11,5)	0,38 [0,20; 0,71]	-0,07 [-0,12; -0,03]	
							0,33 [0,17; 0,65]	-0,08 [-0,12; -0,03]	
Nur TVT	544	19 (3,5)	527	23 (4,4)	551	64 (11,6)	0,30 [0,18; 0,49]	-0,08 [-0,11; -0,05]	
							0,38 [0,24; 0,60]	-0,07 [-0,10; -0,04]	
<b>Indexereignis (ohne Imputation fehlender Werte)<sup>a</sup></b>									<b>0,1968</b>
LE (mit oder ohne TVT)	296	10 (3,4)	286	4 (1,4)	278	23 (8,3)	0,41 [0,20; 0,84]	-0,05 [-0,09; -0,01]	
							0,17 [0,06; 0,48]	-0,07 [-0,10; -0,03]	
Nur TVT	544	9 (1,7)	527	10 (1,9)	551	54 (9,8)	0,17 [0,08; 0,34]	-0,08 [-0,11; -0,05]	
							0,19 [0,10; 0,38]	-0,08 [-0,11; -0,05]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>		Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	RD <sup>2</sup> [95%-KI]	
<b>Geographische Region<sup>a</sup></b>									<b>0,0857</b>
Nordamerika	110	12 (10,9)	92	14 (15,2)	111	17 (15,3)	0,71 [0,36; 1,42]	-0,05 [-0,14; 0,04]	
							0,99 [0,51; 1,89]	-0,00 [-0,10; 0,10]	
Lateinamerika	50	2 (4,0)	52	1 (1,9)	60	8 (13,3)	0,30 [0,07; 1,37]	-0,09 [-0,19; 0,01]	
							0,14 [0,02; 1,17]	-0,11 [-0,20; -0,02]	
Europa/Mittlerer Osten/ Afrika	612	18 (2,9)	607	17 (2,8)	591	65 (11,0)	0,27 [0,16; 0,44]	-0,08 [-0,11; -0,05]	
							0,26 [0,15; 0,43]	-0,08 [-0,11; -0,05]	
Asien/Pazifischer Raum	68	0 (0,0)	62	2 (3,2)	67	6 (9,0)	0,00 [n.b.; n.b.]	-0,09 [-0,16; -0,02]	
							0,37 [0,08; 1,70]	-0,06 [-0,14; 0,03]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>		Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	RD <sup>2</sup> [95%-KI]	
<b>Alter<sup>a</sup></b>									<b>0,0632</b>
< 65 Jahre	565	13 (2,3)	550	26 (4,7)	548	56 (10,2)	0,23 [0,13; 0,41]	-0,08 [-0,11; -0,05]	
							0,47 [0,30; 0,73]	-0,05 [-0,09; -0,02]	
≥ 65 - < 75 Jahre	164	13 (7,9)	154	4 (2,6)	172	26 (15,1)	0,54 [0,29; 1,01]	-0,07 [-0,14; -0,00]	
							0,16 [0,06; 0,47]	-0,13 [-0,19; -0,07]	
≥ 75 Jahre	111	6 (5,4)	109	4 (3,7)	109	14 (12,8)	0,42 [0,17; 1,05]	-0,07 [-0,15; 0,00]	
							0,27 [0,09; 0,81]	-0,09 [-0,17; -0,02]	
<b>Geschlecht<sup>a</sup></b>									<b>0,0804</b>
Männer	487	15 (3,1)	469	24 (5,1)	468	62 (13,3)	0,23 [0,13; 0,40]	-0,10 [-0,14; -0,07]	
							0,39 [0,24; 0,61]	-0,08 [-0,12; -0,05]	
Frauen	353	17 (4,8)	344	10 (2,9)	361	34 (9,4)	0,51 [0,29; 0,90]	-0,05 [-0,08; -0,01]	
							0,31 [0,16; 0,62]	-0,07 [-0,10; -0,03]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>		Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	RD <sup>2</sup> [95%-KI]	
<b>Ethnie<sup>a</sup></b>									<b>0,9103</b>
Weiß	719	27 (3,8)	693	27 (3,9)	705	78 (11,1)	0,34 [0,22; 0,52]	-0,07 [-0,10; -0,05]	
							0,35 [0,23; 0,54]	-0,07 [-0,10; -0,04]	
Schwarz oder Afroamerikaner	23	1 (4,4)	27	3 (11,1)	29	6 (20,7)	0,19 [0,02; 1,62]	-0,17 [-0,34; -0,00]	
							0,50 [0,13; 1,88]	-0,10 [-0,29; 0,08]	
Asiatisch	41	1 (2,4)	39	2 (5,1)	38	4 (10,5)	0,23 [0,03; 2,08]	-0,08 [-0,19; 0,03]	
							0,49 [0,10; 2,50]	-0,05 [-0,17; 0,07]	
Andere	33	3 (6,7)	27	1 (3,7)	27	4 (14,8)	0,66 [0,17; 2,64]	-0,05 [-0,22; 0,12]	
							0,24 [0,03; 2,21]	-0,11 [-0,26; 0,04]	
<b>Volkszugehörigkeit<sup>a,b</sup></b>									<b>n.b.</b>
Lateinamerikanisch	9	2 (22,2)	8	2 (25,0)	5	0 (0,0)	n.b.	n.b.	
							n.b.	n.b.	
Nicht latein- amerikanisch	79	8 (10,1)	67	10 (14,9)	91	13 (14,3)	0,72 [0,32; 1,63]	-0,04 [-0,14; 0,05]	
							1,04 [0,49; 2,23]	0,00 [-0,11; 0,11]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>		
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	RD <sup>2</sup> [95%-KI]	Interaktionstest (p-Wert)
<b>Gewicht<sup>a</sup></b>									<b>0,9859</b>
≤ 60 kg	58	4 (6,9)	59	4 (6,8)	48	9 (18,8)	0,36 [0,12; 1,12]	-0,12 [-0,25; 0,01]	
							0,36 [0,12; 1,10]	-0,12 [-0,25; 0,01]	
> 60 kg	780	28 (3,6)	751	30 (4,0)	778	87 (11,2)	0,32 [0,21; 0,49]	-0,08 [-0,10; -0,05]	
							0,36 [0,24; 0,53]	-0,07 [-0,10; -0,05]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>		Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	RD <sup>2</sup> [95%-KI]	
<b>Body Mass Index (BMI)<sup>a</sup></b>									<b>0,2231</b>
≤ 28 kg/m <sup>2</sup>	406	18 (4,4)	379	11 (2,9)	389	46 (11,8)	0,37 [0,22; 0,63]	-0,07 [-0,11; -0,04]	
							0,25 [0,13; 0,47]	-0,09 [-0,13; -0,05]	
> 28 - ≤ 33 kg/m <sup>2</sup>	266	8 (3,0)	263	9 (3,4)	273	28 (10,3)	0,29 [0,14; 0,63]	-0,07 [-0,11; -0,03]	
							0,33 [0,16; 0,69]	-0,07 [-0,11; -0,03]	
> 33 kg/m <sup>2</sup>	165	6 (3,6)	166	14 (8,4)	160	21 (13,1)	0,28 [0,12; 0,67]	-0,09 [-0,15; -0,03]	
							0,63 [0,33; 1,20]	-0,05 [-0,11; 0,02]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>		
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	RD <sup>2</sup> [95%-KI]	Interaktionstest (p-Wert)
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>a</sup></b>									<b>0,5188</b>
Schwerwiegend oder moderat (≤ 30 oder > 30 - ≤ 50 mL/min)	48	5 (10,4)	44	1 (2,3)	46	7 (15,2)	0,66 [0,23; 1,89]	-0,04 [-0,17; 0,10]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	174	7 (4,0)	168	7 (4,2)	194	26 (13,4)	0,29 [0,13; 0,66]	-0,10 [-0,15; -0,04]	
Normal (> 80 mL/min)	595	19 (3,2)	580	23 (4,0)	564	60 (10,6)	0,30 [0,18; 0,50]	-0,07 [-0,10; -0,04]	
							0,31 [0,14; 0,70]	-0,09 [-0,15; -0,03]	
							0,37 [0,23; 0,60]	-0,07 [-0,10; -0,04]	

<sup>1</sup>Dargestellt sind Apixaban 2,5 mg vs. Placebo (obere Werte) und Apixaban 5 mg vs. Placebo (untere Werte).  
<sup>2</sup>Dargestellt ist die RD im Rohwert.  
<sup>a</sup>A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse.  
<sup>b</sup>Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA.  
LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie; n.b. = nicht bestimmbar.

Quellen: (Pfizer 2013b)

#### 4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen – RCT – Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität

Tabelle 4-136: Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Gesamtmortalität</b>								
<b>Alle Patienten</b>	2609	61 (2,3)	2635	77 (2,9)	0,79 [0,57; 1,12]	0,80 [0,57; 1,11]	-0,01 [-0,01; 0,00]	<b>0,1848</b>
<b>Indexereignis<sup>a</sup></b>								
LE (mit oder ohne TVT)	900	22 (2,4)	886	27 (3,0)	0,80 [0,45; 1,41]	0,80 [0,46; 1,40]	-0,01 [-0,02; 0,01]	<b>0,9665</b>
Nur TVT	1698	39 (2,3)	1736	49 (2,8)	0,81 [0,53; 1,24]	0,81 [0,54; 1,23]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>								
Männer	1524	37 (2,4)	1557	42 (2,7)	0,90 [0,57; 1,40]	0,90 [0,58; 1,39]	-0,00 [-0,01; 0,01]	<b>0,4165</b>
Frauen	1085	24 (2,2)	1078	35 (3,2)	0,67 [0,40; 1,14]	0,68 [0,41; 1,13]	-0,01 [-0,02; 0,00]	



Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter I<sup>b</sup></b>								<b>0,1969</b>
< 65 Jahre	1678	39 (2,3)	1714	48 (2,8)	0,83 [0,54; 1,27]	0,83 [0,55; 1,26]	-0,00 [-0,02; 0,01]	
65 - < 75 Jahre	542	14 (2,6)	561	12 (2,1)	1,19 [0,55; 2,60]	1,19 [0,56; 2,53]	0,00 [-0,01; 0,02]	
≥ 75 Jahre	389	8 (2,1)	360	17 (4,7)	0,42 [0,18; 1,00]	0,44 [0,19; 1,00]	-0,03 [-0,05; -0,00]	
<b>Alter II<sup>b</sup></b>								<b>0,1112</b>
< 75 Jahre	2220	53 (2,4)	2275	60 (2,6)	0,90 [0,62; 1,31]	0,90 [0,63; 1,30]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
≥ 75 Jahre	389	8 (2,1)	360	17 (4,7)	0,42 [0,18; 1,00]	0,44 [0,19; 1,00]	-0,03 [-0,05; -0,00]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,8275</b>
Schwerwiegend oder moderat (≤ 30 oder > 30 - ≤ 50 mL/min)	169	8 (4,7)	158	10 (6,3)	0,75 [0,29; 1,95]	0,76 [0,31; 1,87]	-0,02 [-0,07; 0,03]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	531	15 (2,8)	530	14 (2,6)	1,07 [0,51; 2,25]	1,07 [0,52; 2,20]	0,00 [-0,02; 0,02]	
Normal (> 80 mL/min)	1676	38 (2,3)	1719	43 (2,5)	0,90 [0,58; 1,41]	0,91 [0,59; 1,39]	-0,00 [-0,01; 0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung II (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,9275</b>
Schwerwiegend (≤ 30 mL/min)	14	2 (14,3)	14	2 (14,3)	1,11 [0,13; 9,39]	1,09 [0,19; 6,45]	0,00 [-0,26; 0,26]	
Moderat (> 30 - ≤ 50 mL/min)	155	6 (3,9)	144	8 (5,6)	0,70 [0,24; 2,05]	0,71 [0,25; 1,97]	-0,02 [-0,07; 0,03]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	531	15 (2,8)	530	14 (2,6)	1,07 [0,51; 2,25]	1,07 [0,52; 2,20]	0,00 [-0,02; 0,02]	
Normal (> 80 mL/min)	1676	38 (2,3)	1719	43 (2,5)	0,90 [0,58; 1,41]	0,91 [0,59; 1,39]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
<b>Body Mass Index (BMI) I<sup>b</sup></b>								<b>0,0481</b>
≤ 28 kg/m <sup>2</sup>	1321	37 (2,8)	1328	30 (2,3)	1,25 [0,77; 2,03]	1,24 [0,77; 1,99]	0,01 [-0,01; 0,02]	
> 28 - ≤ 33 kg/m <sup>2</sup>	767	14 (1,8)	784	28 (3,6)	0,50 [0,26; 0,96]	0,51 [0,27; 0,96]	-0,02 [-0,03; -0,00]	
> 33 kg/m <sup>2</sup>	507	10 (2,0)	506	18 (3,6)	0,54 [0,25; 1,19]	0,55 [0,25; 1,19]	-0,02 [-0,04; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Body Mass Index (BMI) II<sup>b</sup></b>								<b>0,4817</b>
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	693	18 (2,6)	694	18 (2,6)	1,00 [0,52; 1,94]	1,00 [0,53; 1,90]	0,00 [-0,02; 0,02]	
> 25 - ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	985	27 (2,7)	1014	29 (2,9)	0,96 [0,56; 1,63]	0,96 [0,57; 1,61]	-0,00 [-0,02; 0,01]	
> 30 - ≤ 35 kg/m <sup>2</sup>	568	9 (1,6)	575	17 (3,0)	0,53 [0,23; 1,19]	0,53 [0,24; 1,19]	-0,01 [-0,03; 0,00]	
> 35 kg/m <sup>2</sup>	349	7 (2,0)	335	12 (3,6)	0,54 [0,21; 1,40]	0,55 [0,22; 1,39]	-0,02 [-0,04; 0,01]	
<b>Gewicht<sup>b</sup></b>								<b>0,4630</b>
≤ 60 kg	225	6 (2,7)	232	10 (4,3)	0,62 [0,22; 1,74]	0,63 [0,23; 1,72]	-0,01 [-0,04; 0,02]	
> 60 - < 100 kg	1870	44 (2,4)	1892	48 (2,5)	0,92 [0,61; 1,40]	0,93 [0,62; 1,39]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
≥ 100 kg	509	11 (2,2)	508	19 (3,7)	0,57 [0,27; 1,21]	0,58 [0,28; 1,20]	-0,02 [-0,04; 0,01]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ethnie<sup>b</sup></b>								<b>0,4414</b>
Weiß	2155	45 (2,1)	2189	64 (2,9)	0,71 [0,48; 1,04]	0,71 [0,49; 1,04]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
Schwarz oder Afroamerikaner	99	6 (6,1)	90	2 (2,2)	3,04 [0,58; 15,96]	2,91 [0,57; 14,83]	0,04 [-0,02; 0,09]	
Asiatisch	219	7 (3,2)	220	9 (4,1)	0,77 [0,28; 2,12]	0,78 [0,30; 2,06]	-0,01 [-0,04; 0,03]	
Andere	91	2 (2,2)	86	2 (2,3)	0,80 [0,11; 6,04]	0,81 [0,12; 5,42]	n.b.	
<b>Volkszugehörigkeit<sup>b,c</sup></b>								<b>n.b.</b>
Lateinamerikanisch	16	0	16	1 (6,3)	0,00 [n.b.; n.b.]	0,00 [n.b.; n.b.]	n.b.	
Nicht latein- amerikanisch	343	17 (5,0)	362	12 (3,3)	1,52 [0,71; 3,23]	1,49 [0,72; 3,07]	0,02 [-0,01; 0,05]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Geographische Region<sup>b</sup></b>								<b>0,7584</b>
Nordamerika	503	20 (4,0)	528	20 (3,8)	1,05 [0,56; 1,98]	1,05 [0,57; 1,93]	0,00 [-0,02; 0,03]	
Lateinamerika	149	3 (2,0)	150	4 (2,7)	0,74 [0,16; 3,44]	0,75 [0,17; 3,25]	-0,01 [-0,03; 0,02]	
Europa/Mittlerer Osten/Afrika	1687	31 (1,8)	1676	41 (2,4)	0,75 [0,47; 1,19]	0,75 [0,47; 1,19]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
Asien/Pazifischer Raum	270	7 (2,6)	281	12 (4,3)	0,60 [0,23; 1,53]	0,61 [0,24; 1,51]	-0,02 [-0,05; 0,01]	
<b>Gebrechlichkeit<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Ja	45	0	49	6 (12,2)	0,00 [n.b.; n.b.]	0,00 [n.b.; n.b.]	-0,13 [-0,22; -0,03]	
Sonstig	2564	61 (2,4)	2586	71 (2,7)	0,86 [0,61; 1,22]	0,87 [0,62; 1,21]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
<b>Aktiver Krebs<sup>b</sup></b>								<b>0,6334</b>
Ja	81	3 (3,7)	78	5 (6,4)	0,55 [0,12; 2,41]	0,56 [0,13; 2,37]	-0,03 [-0,10; 0,03]	
Nein	2528	58 (2,3)	2557	72 (2,8)	0,81 [0,57; 1,15]	0,81 [0,58; 1,15]	-0,01 [-0,01; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)<sup>b</sup></b>								<b>0,9365</b>
Studienzentren mit TTR < 1. Quartil (< 51,5%)	388	8 (2,1)	387	8 (2,1)	1,00 [0,37; 2,68]	1,00 [0,38; 2,63]	-0,00 [-0,02; 0,02]	
Studienzentren mit TTR ≥ 1. Quartil – Median (51,5 – 59,0%)	679	18 (2,7)	692	22 (3,2)	0,83 [0,44; 1,56]	0,83 [0,45; 1,54]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ Median - < 3. Quartil (59,1 – 68%)	948	18 (1,9)	960	26 (2,7)	0,70 [0,38; 1,28]	0,70 [0,39; 1,27]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ 3. Quartil (> 68%)	574	14 (2,4)	593	19 (3,2)	0,76 (0,38; 1,52]	0,76 [0,38; 1,51]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
<b>Alter, Gewicht und Serum-Kreatin-Kriterien<sup>b</sup></b>								<b>0,2326</b>
Mindestens ein Kriterium wird erfüllt	457	13 (2,8)	433	22 (5,1)	0,55 [0,27; 1,10]	0,56 [0,29; 1,09]	-0,02 [-0,05; 0,00]	
Kein Kriterium wird erfüllt	2152	48 (2,2)	2202	55 (2,5)	0,89 [0,60; 1,31]	0,89 [0,61; 1,31]	-0,00 [-0,01; 0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der LE<sup>b</sup></b>								<b>0,1485</b>
Beschränkt (nicht mehr als ein Lungenlappen mit 25% Perfusionseinschränkung)	72	3 (4,2)	88	2 (2,3)	1,75 [0,27; 11,17]	1,73 [0,27; 11,05]	0,02 [-0,04; 0,07]	
Moderat (weder beschränkt noch erheblich)	382	13 (3,4)	385	11 (2,9)	1,21 [0,53; 2,73]	1,20 [0,05; 2,65]	n.b.	
Erheblich (≥ 2 Lungenlappen mit ≥ 50% Perfusion)	351	5 (1,4)	318	12 (3,8)	0,37 [0,13; 1,08]	0,38 [0,13; 1,09]	-0,02 [-0,05; 0,00]	
<b>Anatomisches Ausmaß der TVT<sup>b</sup></b>								<b>0,3891</b>
Niedriges Risiko (Blutgerinnsel nur in der Vena poplitea)	412	9 (2,2)	437	14 (3,2)	0,68 [0,29; 1,59]	0,69 [0,30; 1,57]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
Moderates Risiko (weder niedriges noch hohes Risiko)	556	11 (2,0)	571	8 (1,4)	1,41 [0,56; 3,54]	1,40 [0,57; 3,48]	0,01 [-0,01; 0,02]	
Hohes Risiko (Blutgerinnsel in der Vena iliaca oder der Vena femoralis)	730	19 (2,6)	725	27 (3,7)	0,69 [0,38; 1,26]	0,70 [0,39; 1,25]	-0,01 [-0,03; 0,01]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>VTE Merkmal</b>								<b>0,8354</b>
Provoziert	261	7 (2,7)	263	10 (3,8)	0,69 [0,26; 1,85]	0,70 [0,27; 1,82]	-0,02 [-0,05; 0,01]	
Unprovoziert	2345	52 (2,2)	2369	67 (2,8)	0,78 [0,54; 1,12]	0,78 [0,55; 1,12]	-0,01 [-0,02; 0,00]	

Die Summe der für die einzelnen Subgruppenausprägungen ausgewerteten Studienteilnehmer stimmt aufgrund fehlender Informationen zum jeweiligen Subgruppenmerkmal nicht mit der Gesamtzahl der betrachteten Studienteilnehmer überein.

<sup>1</sup>Dargestellt ist die RD im Rohwert.

<sup>a</sup>Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung.

<sup>b</sup>A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse.

<sup>c</sup>Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA.

N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus. LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie; n.b. = nicht bestimmbar.

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)



Fazit Kombinationsendpunkt: „Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität“

Bei den Subgruppenanalysen nach „Body Mass Index (BMI) I“ lag der p-Wert des Interaktionsterms bei  $< 0,05$  und gab damit einen Beleg auf eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin und dem Subgruppenmerkmal.

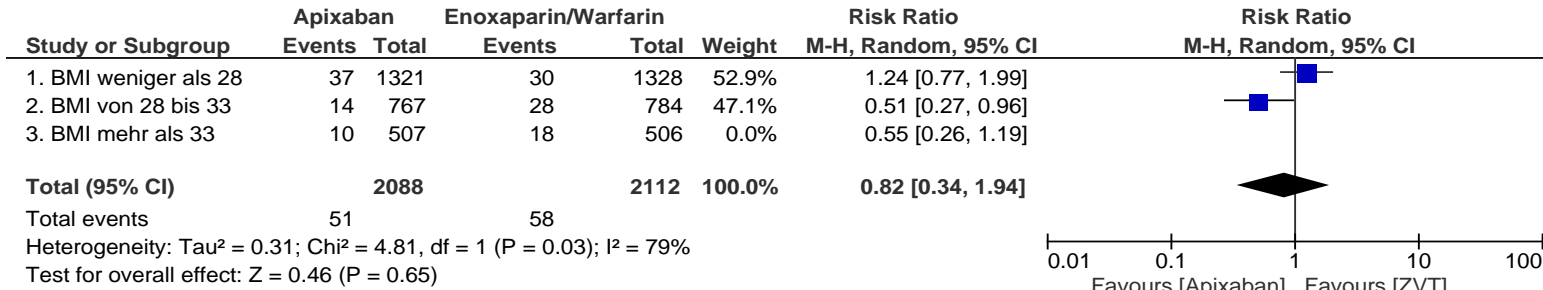
Bei den Subgruppenanalysen nach „Alter I“, „Alter II“ und „Anatomisches Ausmaß der LE“ lagen die p-Werte des Interaktionsterms bei  $< 0,2$  und gaben damit einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin und dem Subgruppenmerkmal.

Für die restlichen Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikation. Für „Volkszugehörigkeit“ und „Gebrechlichkeit“ konnte keine Interaktionstests durchgeführt werden. Für „Volkszugehörigkeit“ ist zu berücksichtigen, dass die Information zu diesem Subgruppenmerkmal für den größten Teil der Studienteilnehmer nicht verfügbar ist.

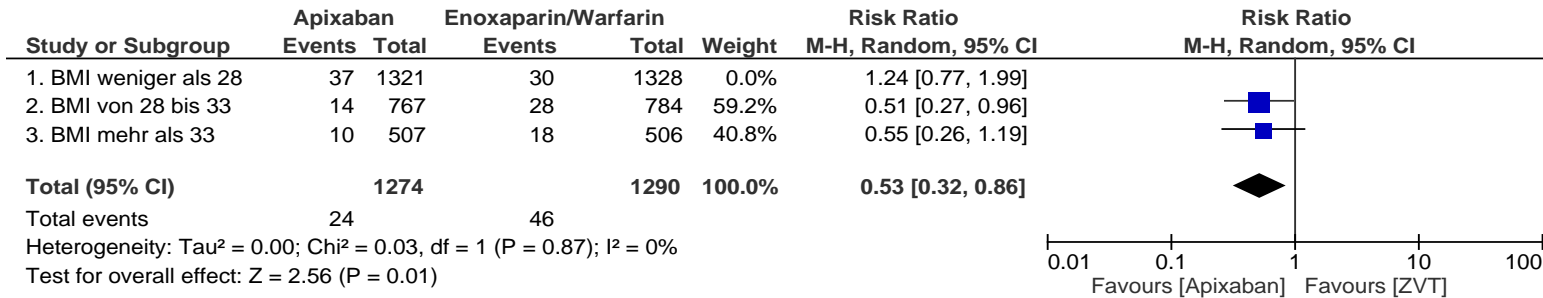
Für die Subgruppenanalyse nach „Alter II“, bei dem nur zwei Subgruppenausprägungen vorliegen, zeigte Apixaban in jeder einzelnen Ausprägung ein geringeres Risiko als der ZVT Enoxaparin/Warfarin. Die Effektrichtungen blieben über die Subgruppen gleich und konsistent wie in der Gesamtpopulation. Für „Body Mass Index (BMI) I“ und das Subgruppenmerkmal „Alter I“ und „Anatomisches Ausmaß der LE“, bei denen ein zum Niveau  $\alpha = 0,2$  signifikanter Interaktionsterm und mehr als zwei Subgruppenausprägungen vorlagen, wurden Heterogenitätstests durchgeführt, um die homogenen Subgruppenausprägungen zu poolen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse im Rahmen der paarweisen Vergleiche dargestellt.

**BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 28 - ≤ 33 kg/m<sup>2</sup>:**



**BMI > 28 - ≤ 33 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 33 kg/m<sup>2</sup>:**



**BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 33 kg/m<sup>2</sup>:**

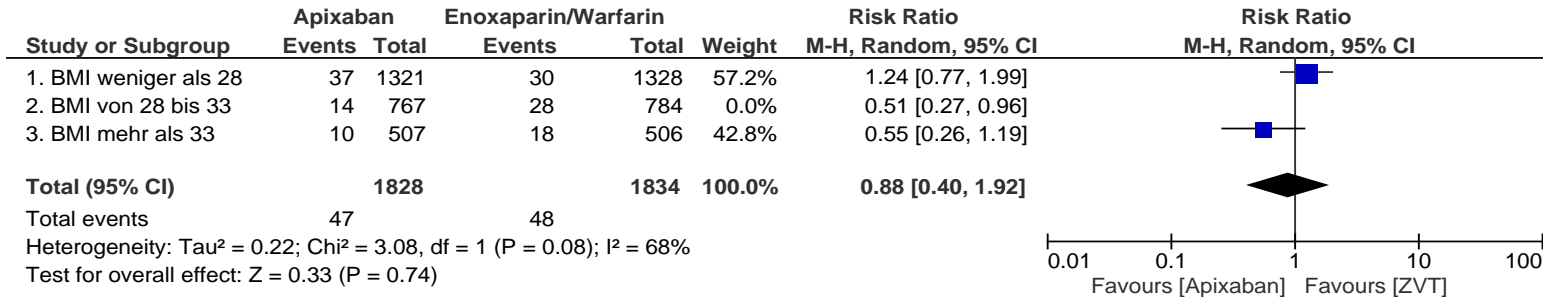


Abbildung 12: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität“

In Abbildung 12 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ veranschaulicht. Die Effekte der BMI Kategorien „BMI > 28 kg/m<sup>2</sup> - ≤ 33 kg/m<sup>2</sup>“ und „BMI > 33 kg/m<sup>2</sup>“ sind homogen ( $I^2 < 40%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich die folgenden Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal „BMI (Body Mass Index) I“: BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> und BMI > 28 kg/m<sup>2</sup> (gepoolt).

**Nach dem Poolen:**

**..BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> und BMI > 28 kg/m<sup>2</sup>:**

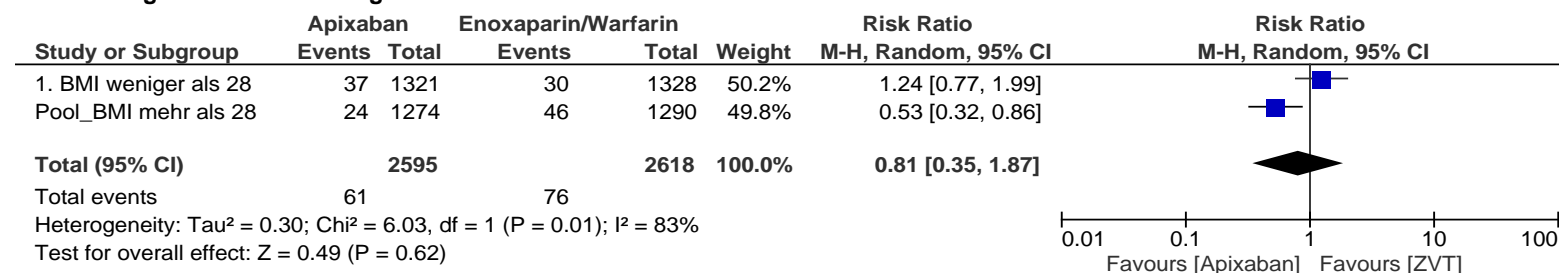


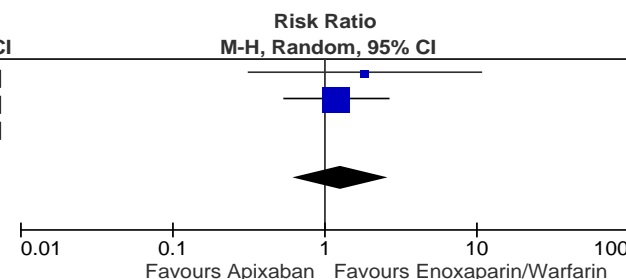
Abbildung 13: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität“

In Abbildung 13 wird das Ergebnis der gepoolten Analyse des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden Ausprägungen sind heterogen, wobei Patienten mit BMI > 28 kg/m<sup>2</sup> (gepoolte Ausprägung) unter Apixaban ein signifikant geringeres Risiko für ein Event aufweisen als unter der ZVT (RR=0,53; 95%-KI: [0,32; 0,86]) und für Patienten mit BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

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

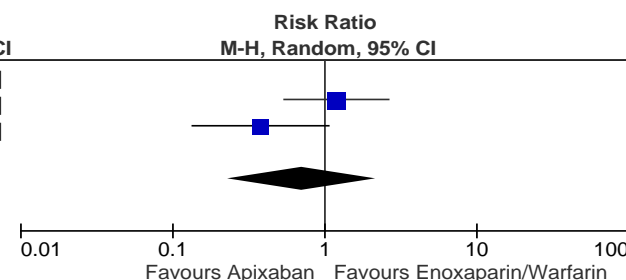
**Anatomisches Ausmaß der LE beschränkt vs. moderat:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
1. Anatomisches Ausmass LE_beschränkt	3	72	2	88	16.8%	1.83 [0.31, 10.68]
2. Anatomisches Ausmass LE_moderat	13	382	11	385	83.2%	1.19 [0.54, 2.63]
3. Anatomisches Ausmass LE_erheblich	5	351	12	318	0.0%	0.38 [0.13, 1.06]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>454</b>		<b>473</b>		<b>100.0%</b>	<b>1.28 [0.62, 2.63]</b>
Total events	16		13			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.19, df = 1 (P = 0.66); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.67 (P = 0.50)						



**Anatomisches Ausmaß der LE moderat vs. erheblich:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
1. Anatomisches Ausmass LE_beschränkt	3	72	2	88	0.0%	1.83 [0.31, 10.68]
2. Anatomisches Ausmass LE_moderat	13	382	11	385	54.3%	1.19 [0.54, 2.63]
3. Anatomisches Ausmass LE_erheblich	5	351	12	318	45.7%	0.38 [0.13, 1.06]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>733</b>		<b>703</b>		<b>100.0%</b>	<b>0.70 [0.23, 2.17]</b>
Total events	18		23			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.44; Chi <sup>2</sup> = 3.01, df = 1 (P = 0.08); I <sup>2</sup> = 67%						
Test for overall effect: Z = 0.61 (P = 0.54)						



**Anatomisches Ausmaß der LE beschränkt vs. erheblich:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
1. Anatomisches Ausmass LE_beschränkt	3	72	2	88	39.4%	1.83 [0.31, 10.68]
2. Anatomisches Ausmass LE_moderat	13	382	11	385	0.0%	1.19 [0.54, 2.63]
3. Anatomisches Ausmass LE_erheblich	5	351	12	318	60.6%	0.38 [0.13, 1.06]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>423</b>		<b>406</b>		<b>100.0%</b>	<b>0.70 [0.15, 3.20]</b>
Total events	8		14			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.71; Chi <sup>2</sup> = 2.30, df = 1 (P = 0.13); I <sup>2</sup> = 57%						
Test for overall effect: Z = 0.46 (P = 0.65)						

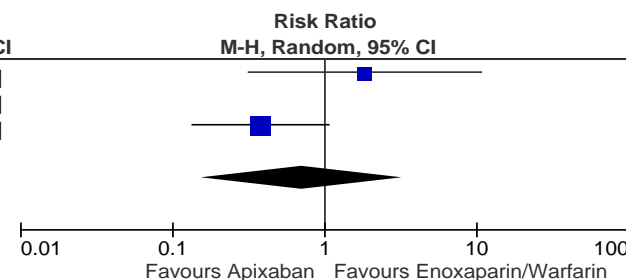


Abbildung 14: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität“

In Abbildung 14 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ veranschaulicht. Die Effekte der Ausprägungen „Ausmaß beschränkt“ (*limited*) und „Ausmaß moderat“ (*moderate*) sind homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich die folgenden Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal „Anatomisches Ausmaß der LE“: Erhebliches (*extensive*) Ausmaß und beschränktes bis moderates (*limited to moderate*) Ausmaß (gepoolt).

**Nach dem Poolen:**

**Anatomisches Ausmaß der LE erheblich vs. beschränkt bis moderat:**

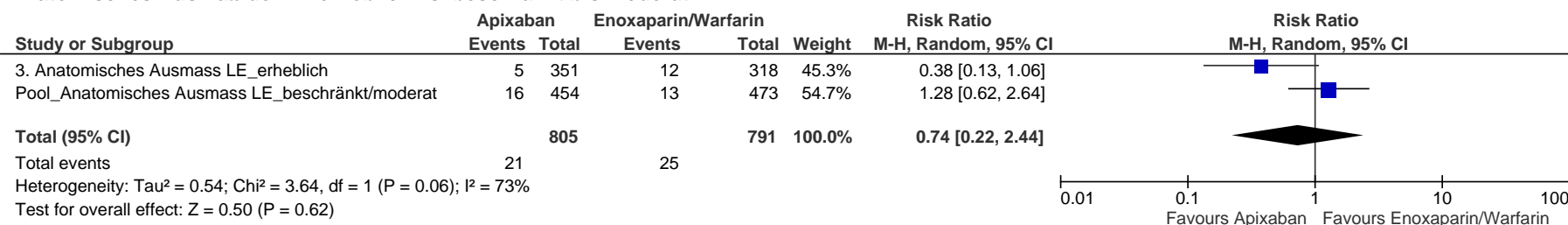
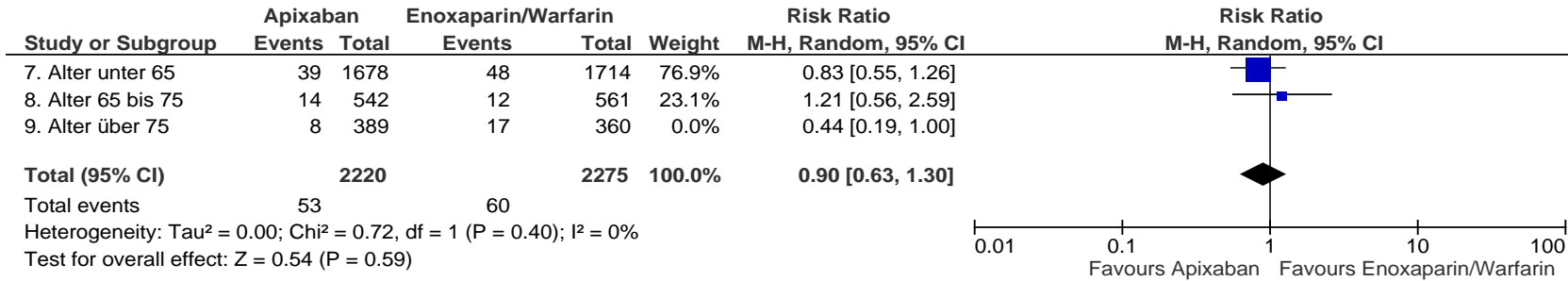


Abbildung 15: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität“

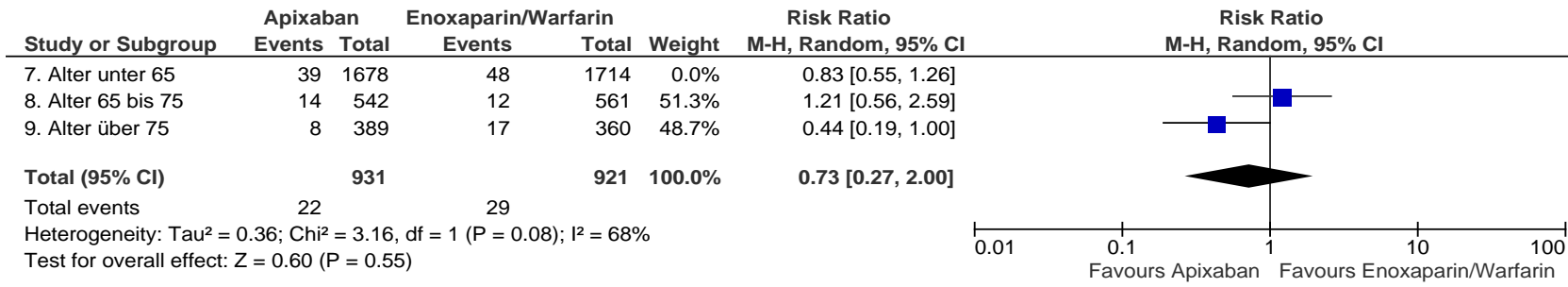
In Abbildung 15 wird das Ergebnis der gepoolten Subgruppenanalyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden Ausprägungen sind heterogen, wobei für beide Subgruppenausprägungen dennoch weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

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

**..Alter < 65 Jahre vs. Alter 65 - <75 Jahre:**



**..Alter 65 - <75 Jahre vs. Alter ≥ 75 Jahre:**



**..Alter < 65 Jahre vs. Alter ≥ 75 Jahre:**

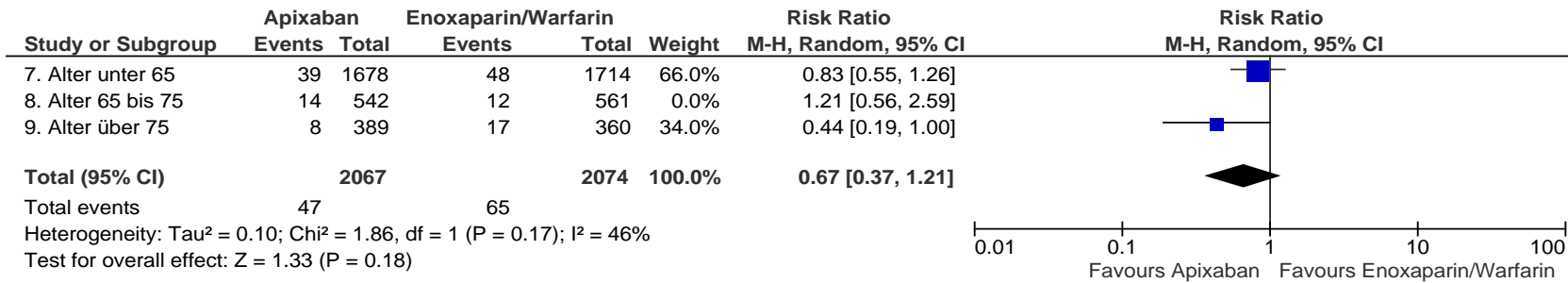


Abbildung 16: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Alter I“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität“

In Abbildung 16 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „Alter I“ veranschaulicht. Die Effekte der Alter Kategorien „Alter ≤ 65 Jahre“ und „Alter 65 - < 75 Jahre“ sind homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich die folgenden Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal „Alter I“: Alter ≥ 75 Jahre und Alter <75 Jahre (gepoolt).

**Nach dem Poolen:**

**..Alter ≥ 75 Jahre und Alter <75 Jahre:**

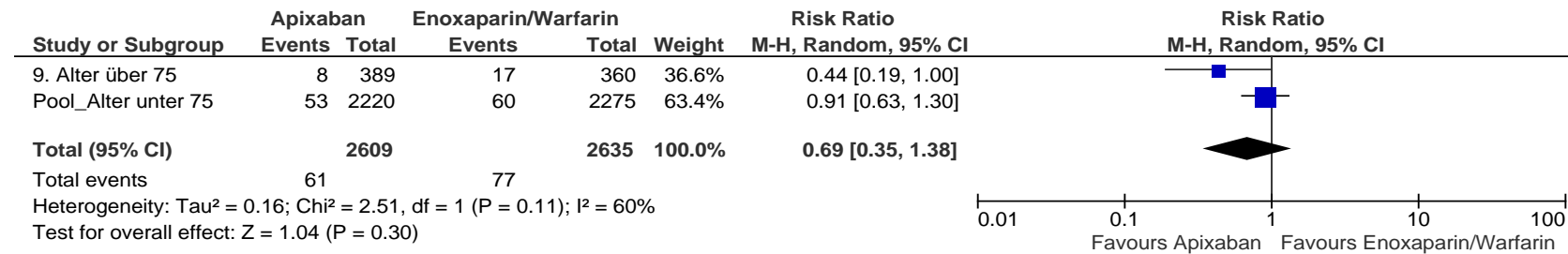


Abbildung 17: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Alter I“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität“

In Abbildung 17 wird das Ergebnis der gepoolten Subgruppenanalyse des Subgruppenmerkmals „Alter I“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden Ausprägungen sind heterogen, wobei Patienten, die über 75 Jahre alt sind, ein signifikant geringeres Risiko für ein Event aufweisen als unter der ZVT (RR=0,44; 95%-KI: [0,19; 1,00]) und bei Patienten, die jünger als 75 Jahre sind, weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

**4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Gesamtmortalität**

Tabelle 4-137: Endpunkt: Gesamtmortalität - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Gesamtmortalität</b>								
<b>Alle Patienten</b>	2609	41 (1,6)	2635	52 (2,0)	0,79 [0,52; 1,20]	0,79 [0,53; 1,19]	-0,00 [-0,01; 0,00]	<b>0,2657</b>
<b>Indexereignis<sup>a</sup></b>								
LE (mit oder ohne TVT)	900	18 (2,0)	886	21 (2,4)	0,84 [0,44; 1,59]	0,84 [0,45; 1,57]	-0,00 [-0,02; 0,01]	<b>0,8019</b>
Nur TVT	1698	23 (1,4)	1736	31 (1,8)	0,76 [0,44; 1,30]	0,76 [0,44; 1,30]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>								
Männer	1524	15 (1,0)	1557	26 (1,7)	0,59 [0,31; 1,11]	0,59 [0,31; 1,11]	-0,01 [-0,01; 0,00]	<b>0,2191</b>
Frauen	1085	26 (2,4)	1078	26 (2,4)	0,99 [0,57; 1,71]	0,99 [0,58; 1,70]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
<b>Alter I<sup>b</sup></b>								
< 65 Jahre	1678	18 (1,1)	1714	25 (1,5)	0,73 [0,40; 1,35]	0,74 [0,40; 1,34]	-0,00 [-0,01; 0,00]	<b>0,9623</b>
65 - < 75 Jahre	542	9 (1,7)	561	11 (2,0)	0,82 [0,34; 2,01]	0,83 [0,34; 1,98]	-0,00 [-0,02; 0,01]	
≥ 75 Jahre	389	14 (3,6)	360	16 (4,4)	0,80 [0,39; 1,67]	0,81 [0,40; 1,63]	-0,01 [-0,04; 0,02]	



Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter II<sup>b</sup></b>								<b>0,9172</b>
< 75 Jahre	2220	27 (1,2)	2275	36 (1,6)	0,77 [0,46; 1,27]	0,77 [0,47; 1,26]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
≥ 75 Jahre	389	14 (3,6)	360	16 (4,4)	0,80 [0,39; 1,67]	0,81 [0,40; 1,63]	-0,01 [-0,04; 0,02]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,2627</b>
Schwerwiegend oder moderat (≤ 30 oder > 30 - ≤ 50 mL/min)	169	8 (4,7)	158	13 (8,2)	0,57 [0,23; 1,41]	0,59 [0,25; 1,39]	-0,03 [-0,08; 0,02]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	531	15 (2,8)	530	11 (2,1)	1,38 [0,63; 3,04]	1,37 [0,64; 2,95]	0,00 [-0,01; 0,02]	
Normal (> 80 mL/min)	1676	16 (1,0)	1719	24 (1,4)	0,68 [0,36; 1,29]	0,69 [0,37; 1,29]	-0,00 [-0,01; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung II (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,4292</b>
Schwerwiegend (≤ 30 mL/min)	14	4 (28,6)	14	6 (42,9)	0,55 [0,11; 2,68]	0,67 [0,23; 1,96]	-0,14 [-0,49; 0,21]	
Moderat (> 30 - ≤ 50 mL/min)	155	4 (2,6)	144	7 (4,9)	0,53 [0,15; 1,87]	0,55 [0,16; 1,83]	-0,02 [-0,06; 0,02]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	531	15 (2,8)	530	11 (2,1)	1,38 [0,63; 3,04]	1,37 [0,66; 2,95]	0,00 [-0,01; 0,02]	
Normal (> 80 mL/min)	1676	16 (1,0)	1719	24 (1,4)	0,68 [0,36; 1,29]	0,69 [0,37; 1,29]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
<b>Body Mass Index (BMI) I<sup>b</sup></b>								<b>0,9351</b>
≤ 28 kg/m <sup>2</sup>	1321	25 (1,9)	1328	33 (2,5)	0,76 [0,45; 1,28]	0,76 [0,46; 1,27]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
> 28 - ≤ 33 kg/m <sup>2</sup>	767	9 (1,2)	784	10 (1,3)	0,91 [0,37; 2,26]	0,92 [0,37; 2,24]	0,00 [-0,01; 0,01]	
> 33 kg/m <sup>2</sup>	507	7 (1,4)	506	9 (1,8)	0,77 [0,28; 2,08]	0,77 [0,29; 2,07]	-0,00 [-0,02; 0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Body Mass Index (BMI) II<sup>b</sup></b>								<b>0,8659</b>
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	693	16 (2,3)	694	23 (3,3)	0,69 [0,36; 1,31]	0,69 [0,37; 1,30]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
> 25 - ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	985	12 (1,2)	1014	14 (1,4)	0,87 [0,40; 1,90]	0,88 [0,41; 1,89]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
> 30 - ≤ 35 kg/m <sup>2</sup>	568	6 (1,1)	575	9 (1,6)	0,67 [0,24; 1,89]	0,67 [0,24; 1,87]	-0,00 [-0,02; 0,01]	
> 35 kg/m <sup>2</sup>	349	7 (2,0)	335	6 (1,8)	1,10 [0,37; 3,37]	1,11 [0,37; 3,32]	0,00 [-0,02; 0,02]	
<b>Gewicht<sup>b</sup></b>								<b>0,0916</b>
≤ 60 kg	225	6 (2,7)	232	13 (5,6)	0,46 [0,17; 1,23]	0,47 [0,18; 1,23]	-0,03 [-0,07; 0,01]	
> 60 - < 100 kg	1870	33 (1,8)	1892	31 (1,6)	1,08 [0,66; 1,76]	1,07 [0,67; 1,75]	0,00 [-0,01; 0,01]	
≥ 100 kg	509	2 (0,4)	508	8 (1,6)	0,25 [0,05; 1,18]	0,25 [0,05; 1,17]	-0,01 [-0,02; 0,00]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ethnie<sup>b</sup></b>								<b>0,9449</b>
Weiß	2155	30 (1,4)	2189	39 (1,8)	0,78 [0,48; 1,25]	0,78 [0,49; 1,25]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
Schwarz oder Afroamerikaner	99	3 (3,0)	90	0	n.b.	n.b.	n.b.	
Asiatisch	219	6 (2,7)	220	9 (4,1)	0,65 [0,23; 1,88]	0,66 [0,24; 1,84]	-0,01 [-0,05; 0,02]	
Andere	91	2 (2,2)	86	4 (4,7)	0,45 [0,08; 2,50]	0,46 [0,09; 2,43]	-0,02 [-0,08; 0,03]	
<b>Volkszugehörigkeit<sup>b,c</sup></b>								<b>n.b.</b>
Lateinamerikanisch	16	0	16	0	n.b.	n.b.	n.b.	
Nicht latein- amerikanisch	343	5 (1,5)	362	5 (1,4)	1,04 [0,30; 3,66]	1,05 [0,31; 3,60]	0,00 [-0,01; 0,02]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Geographische Region<sup>b</sup></b>								<b>0,9730</b>
Nordamerika	503	7 (1,4)	528	9 (1,7)	0,81 [0,30; 2,20]	0,82 [0,31; 2,18]	-0,00 [-0,02; 0,01]	
Lateinamerika	149	5 (3,4)	150	8 (5,3)	0,61 [0,19; 1,93]	0,63 [0,21; 1,87]	-0,02 [-0,06; 0,03]	
Europa/Mittlerer Osten/Afrika	1687	22 (1,3)	1676	26 (1,6)	0,83 [0,47; 1,47]	0,83 [0,47; 1,46]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
Asien/Pazifischer Raum	270	7 (2,6)	281	9 (3,8)	0,79 [0,29; 2,17]	0,80 [0,30; 2,12]	-0,01 [-0,03; 0,02]	
<b>Gebrechlichkeit<sup>b</sup></b>								<b>0,9166</b>
Ja	45	5 (11,1)	49	7 (14,3)	0,80 [0,23; 2,69]	0,80 [0,27; 2,38]	-0,02 [-0,16; 0,11]	
Sonstig	2564	36 (1,4)	2586	45 (1,7)	0,80 [0,52; 1,25]	0,81 [0,52; 1,24]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
<b>Aktiver Krebs<sup>b</sup></b>								<b>0,8832</b>
Ja	81	8 (9,9)	78	9 (11,5)	0,88 [0,32; 2,42]	0,90 [0,37; 2,17]	-0,01 [-0,11; 0,08]	
Nein	2528	33 (1,3)	2557	43 (1,7)	0,77 [0,49; 1,22]	0,77 [0,49; 1,21]	-0,00 [-0,01; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)<sup>b</sup></b>								<b>0,5454</b>
Studienzentren mit TTR < 1. Quartil (< 51,5%)	388	7 (1,8)	387	14 (3,6)	0,49 [0,20; 1,23]	0,50 [0,20; 1,22]	-0,02 [-0,04; 0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ 1. Quartil – Median (51,5 – 59,0%)	679	14 (2,1)	692	12 (1,7)	1,19 [0,55; 2,59]	1,19 [0,55; 2,55]	0,00 [-0,01; 0,02]	
Studienzentren mit TTR ≥ Median - < 3. Quartil (59,1 – 68%)	948	12 (1,3)	960	16 (1,7)	0,75 [0,35; 1,59]	0,75 [0,36; 1,58]	-0,00 [-0,02; 0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ 3. Quartil (> 68%)	574	7 (1,2)	593	9 (1,5)	0,80 [0,29; 2,16]	0,80 [0,30; 2,14]	-0,00 [-0,02; 0,01]	
<b>Alter, Gewicht und Serum-Kreatin-Kriterien<sup>b</sup></b>								<b>0,9608</b>
Mindestens ein Kriterium wird erfüllt	457	18 (3,9)	433	22 (5,1)	0,77 [0,41; 1,46]	0,78 [0,42; 1,43]	-0,01 [-0,04; 0,02]	
Kein Kriterium wird erfüllt	2152	23 (1,1)	2202	30 (1,4)	0,78 [0,45; 1,35]	0,78 [0,46; 1,35]	-0,00 [-0,01; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der LE<sup>b</sup></b>								<b>0,4437</b>
Beschränkt (nicht mehr als ein Lungenlappen mit 25% Perfusionseinschränkung)	72	3 (4,2)	88	2 (2,3)	1,75 [0,27; 11,17]	1,73 [0,27; 11,05]	0,02 [-0,04; 0,07]	
Moderat (weder beschränkt noch erheblich)	382	9 (2,4)	385	8 (2,1)	1,10 [0,42; 2,88]	1,10 [0,43; 2,77]	0,01 [-0,01; 0,02]	
Erheblich (≥ 2 Lungenlappen mit ≥ 50% Perfusion)	351	4 (1,1)	318	7 (2,2)	0,52 [0,15; 1,80]	0,52 [0,15; 1,79]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
<b>Anatomisches Ausmaß der TVT<sup>b</sup></b>								<b>0,4421</b>
Niedriges Risiko (Blutgerinnsel nur in der Vena poplitea)	412	2 (0,5)	437	7 (1,6)	0,32 [0,07; 1,54]	0,32 [0,07; 1,47]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
Moderates Risiko (weder niedriges noch hohes Risiko)	556	5 (0,9)	571	5 (0,9)	1,03 [0,30; 3,58]	1,03 [0,30; 3,54]	n.b.	
Hohes Risiko (Blutgerinnsel in der Vena iliaca oder der Vena femoralis)	730	16 (2,2)	725	19 (2,6)	0,83 [0,43; 1,64]	0,84 [0,43; 1,62]	-0,00 [-0,02; 0,01]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>VTE Merkmal<sup>b</sup></b>								<b>0,9668</b>
Provoziert	261	7 (2,7)	263	9 (3,4)	0,77 [0,28; 2,11]	0,78 [0,29; 2,06]	-0,01 [-0,04; 0,02]	
Unprovoziert	2345	34 (1,4)	2369	43 (1,8)	0,79 [0,51; 1,25]	0,80 [0,51; 1,25]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
Die Summe der für die einzelnen Subgruppenausprägungen ausgewerteten Studienteilnehmer stimmt aufgrund fehlender Informationen zum jeweiligen Subgruppenmerkmal nicht mit der Gesamtzahl der betrachteten Studienteilnehmer überein.								
<sup>1</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert.								
<sup>a</sup> Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung.								
<sup>b</sup> A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse.								
<sup>c</sup> Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA.								
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus. LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie; n.b. = nicht bestimmbar.								

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)



Fazit Endpunkt: „Gesamtmortalität“

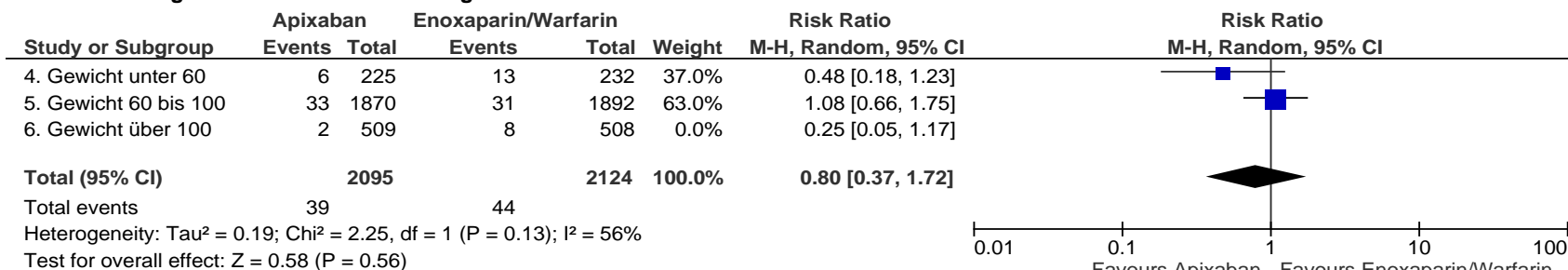
Bei der Subgruppenanalyse nach „Gewicht“ lag der p-Wert des Interaktionsterms bei  $< 0,2$  und gab damit einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin und dem Subgruppenmerkmal.

Für die restlichen Subgruppenanalysen ergaben sich weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikation. Für „Volkszugehörigkeit“ konnte kein Interaktionstest durchgeführt werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Information zu diesem Subgruppenmerkmal für den größten Teil der Studienteilnehmer nicht verfügbar ist.

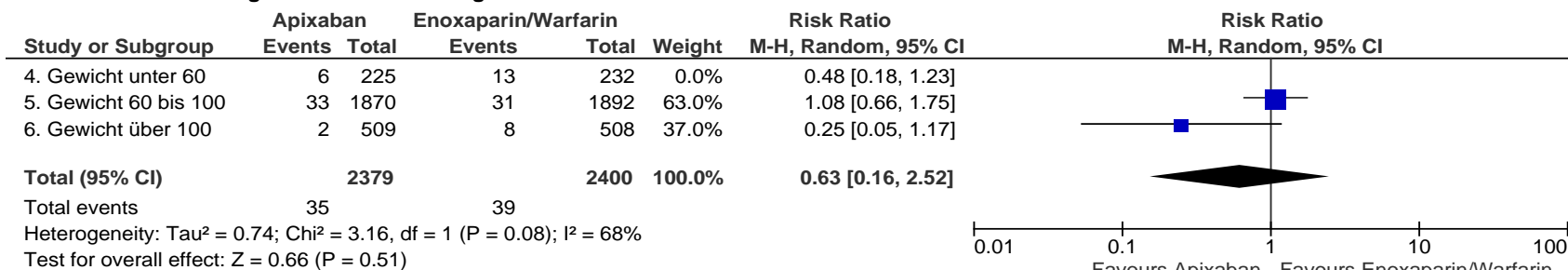
Für das Subgruppenmerkmal „Gewicht“, bei dem ein zum Niveau  $\alpha = 0,2$  signifikanter Interaktionsterm und mehr als zwei Subgruppenausprägungen vorlagen, wurden paarweise Heterogenitätstests durchgeführt, um homogene Subgruppenausprägungen zu poolen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse im Rahmen der paarweisen Vergleiche dargestellt.

**Gewicht ≤ 60 kg vs. Gewicht > 60 - < 100 kg:**



**Gewicht > 60 - < 100 kg vs. Gewicht ≥ 100 kg:**



**Gewicht ≤ 60 vs. Gewicht ≥ 100 kg:**

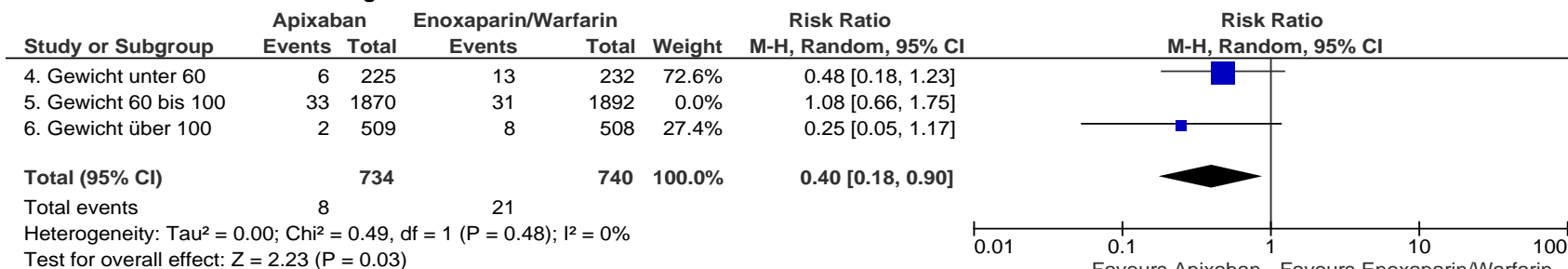


Abbildung 18: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Gewicht“ des Endpunkts „Gesamtmortalität“

In Abbildung 18 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „Gewicht“ veranschaulicht. Die Effekte der Ausprägungen „Gewicht ≤ 60 kg“ und „Gewicht ≥ 100 kg“ sind homogen ( $I^2 < 40%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich die folgenden Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal „Gewicht“: Gewicht > 60 - < 100 kg und Gewicht ≤ 60 oder ≥ 100 kg (gepoolt).

**Nach dem Poolen:**

**Gewicht > 60 - < 100 kg vs. Gewicht ≤ 60 oder ≥ 100 kg:**

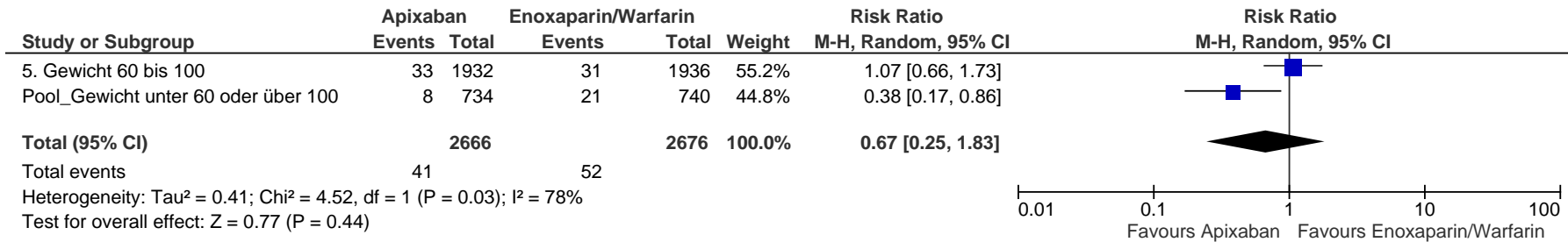


Abbildung 19: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Gewicht“ des Endpunkts „Gesamtmortalität“

In Abbildung 19 wird das Ergebnis der gepoolten Analyse des Subgruppenmerkmals „Gewicht“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden Ausprägungen sind heterogen, wobei Patienten mit dem Gewicht ≤ 60 oder ≥ 100 kg (gepoolte Ausprägung) unter Apixaban ein signifikant geringeres Risiko für ein Event aufweisen als unter der ZVT (RR=0,38; 95%-KI: [0,17; 0,86]) und für Patienten mit dem Gewicht > 60 - < 100 kg weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

**4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität**

Tabelle 4-138: Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktions-test (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Kardiovaskuläre Mortalität</b>								
Alle Patienten	2608	15 (0,6)	2630	23 (0,9)	0,65 [0,34; 1,25]	0,65 [0,34; 1,25]	-0,00 [-0,01; 0,00]	<b>0,1959</b>
<b>Indexereignis<sup>a</sup></b>								
LE (mit oder ohne TVT)	899	8 (0,9)	885	10 (1,1)	0,79 [0,31; 2,00]	0,79 [0,31; 1,99]	-0,00 [-0,01; 0,01]	<b>0,5894</b>
Nur TVT	1698	7 (0,4)	1732	13 (0,8)	0,55 [0,22; 1,38]	0,55 [0,22; 1,37]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>								
Männer	1522	5 (0,3)	1553	12 (0,8)	0,42 [0,15; 1,21]	0,43 [0,15; 1,21]	-0,00 [-0,01; 0,00]	<b>0,2747</b>
Frauen	1086	10 (0,9)	1077	11 (1,0)	0,89 [0,38; 2,10]	0,89 [0,38; 2,08]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
<b>Alter I<sup>b</sup></b>								
< 65 Jahre	1676	5 (0,3)	1712	9 (0,5)	0,57 [0,19; 1,69]	0,57 [0,19; 1,69]	-0,00 [-0,01; 0,00]	<b>0,2404</b>
65 - < 75 Jahre	543	6 (1,1)	561	4 (0,7)	1,52 [0,43; 5,42]	1,51 [0,43; 5,32]	0,00 [-0,01; 0,01]	
≥ 75 Jahre	389	4 (1,0)	357	10 (2,8)	0,36 [0,11; 1,17]	0,37 [0,12; 1,16]	-0,02 [-0,04; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktions-test (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter II<sup>b</sup></b>								<b>0,2260</b>
< 75 Jahre	2219	11 (0,5)	2273	13 (0,6)	0,86 [0,39; 1,93]	0,86 [0,39; 1,92]	-0,00 [-0,00; 0,00]	
≥ 75 Jahre	389	4 (1,0)	357	10 (2,8)	0,36 [0,11; 1,17]	0,37 [0,12; 1,16]	-0,02 [-0,04; 0,00]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,7207</b>
Schwerwiegend oder moderat (≤ 30 oder > 30 - ≤ 50 mL/min)	169	5 (3,0)	157	6 (3,8)	0,82 [0,24; 2,75]	0,82 [0,26; 2,63]	-0,00 [-0,04; 0,03]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	531	6 (1,1)	530	7 (1,3)	0,86 [0,29; 2,57]	0,86 [0,29; 2,54]	-0,00 [-0,02; 0,01]	
Normal (> 80 mL/min)	1675	4 (0,2)	1715	9 (0,5)	0,45 [0,14; 1,48]	0,46 [0,14; 1,48]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung II (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,6789</b>
Schwerwiegend (≤ 30 mL/min)	14	2 (14,3)	14	1 (7,1)	3,15 [0,19; 51,11]	2,61 [0,24; 28,81]	0,09 [-0,12; 0,31]	
Moderat (> 30 - ≤ 50 mL/min)	155	3 (1,9)	143	5 (3,5)	0,57 [0,13; 2,45]	0,58 [0,14; 2,37]	-0,01 [-0,05; 0,02]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	531	6 (1,1)	530	7 (1,3)	0,86 [0,29; 2,57]	0,86 [0,29; 2,54]	-0,00 [-0,02; 0,01]	
Normal (> 80 mL/min)	1675	4 (0,2)	1715	9 (0,5)	0,45 [0,14; 1,48]	0,46 [0,14; 1,48]	-0,00 [-0,01; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktions-test (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Body Mass Index (BMI) I<sup>b</sup></b>								<b>0,7837</b>
≤ 28 kg/m <sup>2</sup>	1321	8 (0,6)	1328	13 (1,0)	0,62 [0,26; 1,49]	0,62 [0,26; 1,49]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
> 28 - ≤ 33 kg/m <sup>2</sup>	764	3 (0,4)	780	6 (0,8)	0,51 [0,13; 2,02]	0,51 [0,13; 2,01]	0,00 [-0,01; 0,01]	
> 33 kg/m <sup>2</sup>	509	4 (0,8)	505	4 (0,8)	0,96 [0,24; 3,88]	0,96 [0,24; 3,85]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
<b>Body Mass Index (BMI) II<sup>b</sup></b>								<b>0,5792</b>
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	692	4 (0,6)	694	7 (1,0)	0,57 [0,17; 1,95]	0,57 [0,17; 1,94]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
> 25 - ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	985	5 (0,5)	1012	9 (0,9)	0,56 [0,19; 1,69]	0,56 [0,19; 1,69]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
> 30 - ≤ 35 kg/m <sup>2</sup>	566	2 (0,4)	573	5 (0,9)	0,40 [0,08; 2,07]	0,40 [0,08; 2,06]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
> 35 kg/m <sup>2</sup>	351	4 (1,1)	334	2 (0,6)	1,83 [0,33; 10,18]	1,82 [0,33; 10,07]	0,00 [-0,01; 0,02]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktions-test (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Gewicht<sup>b</sup></b>								<b>0,6382</b>
≤ 60 kg	225	2 (0,9)	232	3 (1,3)	0,70 [0,12; 4,19]	0,71 [0,12; 4,07]	-0,00 [-0,02; 0,02]	
> 60 - < 100 kg	1869	12 (0,6)	1890	16 (0,8)	0,75 [0,35; 1,59]	0,75 [0,36; 1,59]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
≥ 100 kg	509	1 (0,2)	505	4 (0,8)	0,25 [0,03; 2,24]	0,25 [0,03; 2,22]	-0,01 [-0,01; 0,00]	
<b>Ethnie<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Weiß	2155	10 (0,5)	2185	19 (0,9)	0,53 [0,25; 1,14]	0,53 [0,25; 1,14]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
Schwarz oder Afroamerikaner	98	2 (2,0)	90	0	n.b.	n.b.	n.b.	
Asiatisch	219	2 (0,9)	220	4 (1,8)	0,49 [0,09; 2,73]	0,50 [0,09; 2,71]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
Andere	91	1 (1,1)	85	0	n.b.	n.b.	n.b.	
<b>Volkszugehörigkeit<sup>b,c</sup></b>								<b>n.b.</b>
Latein- amerikanisch	16	0	15	0	n.b.	n.b.	n.b.	
Nicht latein- amerikanisch	342	3 (0,9)	359	0	n.b.	n.b.	0,01 [-0,00; 0,02]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktions-test (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Geographische Region<sup>b</sup></b>								
Nordamerika	502	3 (0,6)	524	3 (0,6)	1,04 [0,21; 5,19]	1,04 [0,21; 5,14]	0,00 [-0,01; 0,01]	<b>0,9285</b>
Lateinamerika	149	1 (0,7)	150	2 (1,3)	0,49 [0,04; 5,63]	0,50 [0,05; 5,38]	-0,01 [-0,03; 0,02]	
Europa/Mittlerer Osten/Afrika	1686	9 (0,5)	1676	14 (0,8)	0,63 [0,27; 1,46]	0,63 [0,27; 1,45]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
Asien/Pazifischer Raum	271	2 (0,7)	280	4 (1,4)	0,51 [0,09; 2,80]	0,51 [0,09; 2,79]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
<b>Gebrechlichkeit<sup>b</sup></b>								
Ja	45	0	48	3 (6,3)	0,00 [n.b.; n.b.]	0,00 [n.b.; n.b.]	-0,06 [-0,13; 0,01]	<b>n.b.</b>
Sonstig	2563	15 (0,6)	2582	20 (0,8)	0,75 [0,38; 1,47]	0,75 [0,38; 1,46]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
<b>Aktiver Krebs<sup>b</sup></b>								
Ja	82	0	78	3 (3,8)	0,00 [n.b.; n.b.]	0,00 [n.b.; n.b.]	-0,04 [-0,08; 0,00]	<b>n.b.</b>
Nein	2526	15 (0,6)	2552	20 (0,8)	0,75 [0,38; 1,47]	0,75 [0,39; 1,47]	-0,00 [-0,01; 0,00]	



Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktions-test (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)<sup>b</sup></b>								<b>0,8954</b>
Studienzentren mit TTR < 1. Quartil (< 51,5%)	388	3 (0,8)	387	5 (1,3)	0,60 [0,14; 2,52]	0,60 [0,15; 2,49]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ 1. Quartil – Median (51,5 – 59,0%)	679	4 (0,6)	690	5 (0,7)	0,82 [0,22; 3,06]	0,82 [0,22; 3,03]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ Median - < 3. Quartil (59,1 – 68%)	950	3 (0,3)	959	7 (0,7)	0,42 [0,11; 1,64]	0,42 [0,11; 1,64]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
Studienzentren mit TTR ≥ 3. Quartil (> 68%)	572	4 (0,7)	592	5 (0,8)	0,82 [0,22; 3,08]	0,82 [0,22; 3,06]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
<b>Alter, Gewicht und Serum-Kreatin-Kriterien<sup>b</sup></b>								<b>0,6369</b>
Mindestens ein Kriterium wird erfüllt	457	7 (1,5)	430	12 (2,8)	0,55 [0,21; 1,40]	0,55 [0,22; 1,39]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
Kein Kriterium wird erfüllt	2151	8 (0,4)	2200	11 (0,5)	0,74 [0,30; 1,84]	0,74 [0,30; 1,83]	-0,00 [-0,01; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktions-test (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der LE<sup>b</sup></b>								<b>0,6368</b>
Beschränkt (nicht mehr als ein Lungen- lappen mit 25% Perfusion- einschränkung)	72	2 (2,8)	87	1 (1,1)	2,18 [0,18; 26,32]	2,16 [0,17; 28,13]	0,01 [-0,03; 0,05]	
Moderat (weder beschränkt noch erheblich)	381	3 (0,8)	385	4 (1,0)	0,76 [0,17; 3,43]	0,76 [0,17; 3,39]	n.b.	
Erheblich (≥ 2 Lungenlappen mit ≥ 50% Perfusion)	351	2 (0,6)	318	3 (0,9)	0,63 [0,10; 3,86]	0,63 [0,10; 3,93]	-0,00 [-0,02; 0,01]	
<b>Anatomisches Ausmaß der TVT<sup>b</sup></b>								<b>0,8237</b>
Niedriges Risiko (Blutgerinnsel nur in der Vena poplitea)	412	1 (0,2)	436	1 (0,2)	1,18 [0,08; 17,12]	1,18 [0,09; 16,06]	0,00 [-0,01; 0,01]	
Moderates Risiko (weder niedriges noch hohes Risiko)	556	1 (0,2)	568	3 (0,5)	0,34 [0,04; 3,28]	0,34 [0,04; 3,27]	n.b.	
Hohes Risiko (Blutgerinnsel in der Vena iliaca oder der Vena femoralis)	730	5 (0,7)	725	9 (1,2)	0,55 [0,18; 1,66]	0,56 [0,19; 1,66]	-0,01 [-0,02; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktions-test (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>VTE Merkmal<sup>b</sup></b>								<b>0,1592</b>
Provoziert	263	3 (1,1)	263	1 (0,4)	2,97 [0,30; 29,07]	2,90 [0,31; 27,35]	n.b.	
Unprovoziert	2342	12 (0,5)	2364	22 (0,9)	0,55 [0,27; 1,11]	0,55 [0,27; 1,11]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
Die Summe der für die einzelnen Subgruppenausprägungen ausgewerteten Studienteilnehmer stimmt aufgrund fehlender Informationen zum jeweiligen Subgruppenmerkmal nicht mit der Gesamtzahl der betrachteten Studienteilnehmer überein.								
<sup>1</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert.								
<sup>a</sup> Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung.								
<sup>b</sup> A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse.								
<sup>c</sup> Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA.								
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus. LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie; n.b. = nicht bestimmbar.								

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Fazit Endpunkt: „Kardiovaskuläre Mortalität“

Bei der Subgruppenanalyse nach „VTE Merkmal“ lag der p-Wert des Interaktionsterms bei  $< 0,2$  und gab damit einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin und dem Subgruppenmerkmal. Für die restlichen Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikation. Für „Ethnie“, „Volkszugehörigkeit“, „Gebrechlichkeit“ und „Aktiver Krebs“ konnten keine Interaktionstests durchgeführt werden. Für „Volkszugehörigkeit“ ist zu berücksichtigen, dass die Information zu diesem Subgruppenmerkmal für den größten Teil der Studienteilnehmer nicht verfügbar ist.

Für die Subgruppenanalyse nach „VTE Merkmal“, bei dem nur zwei Ausprägungen vorlagen, liegt die Effektrichtung bei Patienten mit provozierter VTE anders als bei Patienten mit unprovocierter VTE. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Fallzahl bei Patienten mit provozierter VTE sowohl unter Apixaban als auch unter Enoxaparin/Warfarin sehr gering ist (3 / 263 vs. 1 / 263). Dadurch vergrößert sich das Konfidenzintervall des geschätzten Effekts und erhöht sich die Unsicherheit des geschätzten Effekts. Bei Patienten mit unprovocierter VTE zeigte Apixaban ein deutlich geringeres Risiko als der ZVT Enoxaparin/Warfarin.

**4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: VTE-bedingter Tod**

Tabelle 4-139: Endpunkt: VTE-bedingter Tod - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>VTE-bedingter Tod</b>								
Alle Patienten	2608	12 (0,5)	2630	16 (0,6)	0,75 [0,35; 1,59]	0,75 [0,36; 1,59]	-0,00 [-0,01; 0,00]	<b>0,4539</b>
<b>Indexereignis<sup>a</sup></b>								
LE (mit oder ohne TVT)	899	7 (0,8)	885	6 (0,7)	1,15 [0,38; 3,43]	1,15 [0,39; 3,40]	0,00 [-0,01; 0,01]	<b>0,2975</b>
Nur TVT	1698	5 (0,3)	1732	10 (0,6)	0,51 [0,17; 1,49]	0,51 [0,17; 1,49]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>								
Männer	1522	3 (0,2)	1553	7 (0,5)	0,44 [0,11; 1,69]	0,44 [0,11; 1,69]	-0,00 [-0,01; 0,00]	<b>0,3268</b>
Frauen	1086	9 (0,8)	1077	9 (0,8)	0,98 [0,39; 2,48]	0,98 [0,39; 2,46]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
<b>Alter I<sup>b</sup></b>								
< 65 Jahre	1676	4 (0,2)	1712	8 (0,5)	0,51 [0,15; 1,70]	0,51 [0,15; 1,69]	-0,00 [-0,01; 0,00]	<b>0,3907</b>
65 - < 75 Jahre	543	5 (0,9)	561	3 (0,5)	1,65 [0,39; 6,94]	1,64 [0,40; 6,80]	0,00 [-0,01; 0,01]	
≥ 75 Jahre	389	3 (0,8)	357	5 (1,4)	0,55 [0,13; 2,31]	0,55 [0,13; 2,29]	-0,01 [-0,02; 0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter II<sup>b</sup></b>								<b>0,6211</b>
< 75 Jahre	2219	9 (0,4)	2273	11 (0,5)	0,83 [0,34; 2,01]	0,83 [0,35; 2,01]	-0,00 [-0,00; 0,00]	
≥ 75 Jahre	389	3 (0,8)	357	5 (1,4)	0,55 [0,13; 2,31]	0,55 [0,13; 2,29]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,6046</b>
Schwerwiegend oder moderat (≤ 30 oder > 30 - ≤ 50 mL/min)	169	3 (1,8)	157	3 (1,9)	0,96 [0,19; 4,75]	0,96 [0,20; 4,54]	-0,00 [-0,03; 0,02]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	531	5 (0,9)	530	4 (0,8)	1,27 [0,34; 4,78]	1,27 [0,34; 4,67]	0,00 [-0,01; 0,01]	
Normal (> 80 mL/min)	1675	4 (0,2)	1715	8 (0,5)	0,51 [0,15; 1,70]	0,51 [0,15; 1,70]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung II (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Schwerwiegend (≤ 30 mL/min)	14	2 (14,3)	14	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,15 [-0,04; 0,34]	
Moderat (> 30 - ≤ 50 mL/min)	155	1 (0,6)	143	3 (2,1)	0,32 [0,03; 3,03]	0,33 [0,04; 2,89]	-0,01 [-0,04; 0,01]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	531	5 (0,9)	530	4 (0,8)	1,27 [0,34; 4,78]	1,27 [0,34; 4,67]	0,00 [-0,01; 0,01]	
Normal (> 80 mL/min)	1675	4 (0,2)	1715	8 (0,5)	0,51 [0,15; 1,70]	0,51 [0,15; 1,70]	-0,00 [-0,01; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Body Mass Index (BMI) I<sup>b</sup></b>								<b>0,5201</b>
≤ 28 kg/m <sup>2</sup>	1321	5 (0,4)	1328	10 (0,8)	0,50 [0,17; 1,47]	0,50 [0,17; 1,47]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
> 28 - ≤ 33 kg/m <sup>2</sup>	764	3 (0,4)	780	2 (0,3)	1,52 [0,25; 9,10]	1,52 [0,26; 8,99]	0,00 [-0,00; 0,01]	
> 33 kg/m <sup>2</sup>	509	4 (0,8)	505	4 (0,8)	0,96 [0,24; 3,88]	0,96 [0,24; 3,85]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
<b>Body Mass Index (BMI) II<sup>b</sup></b>								<b>0,3842</b>
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	692	1 (0,1)	694	5 (0,7)	0,19 [0,02; 1,68]	0,20 [0,02; 1,69]	-0,01 [-0,01; 0,00]	
> 25 - ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	985	5 (0,5)	1012	5 (0,5)	1,02 [0,29; 3,55]	1,02 [0,29; 3,55]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
> 30 - ≤ 35 kg/m <sup>2</sup>	566	2 (0,4)	573	4 (0,7)	0,50 [0,09; 2,75]	0,50 [0,09; 2,73]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
> 35 kg/m <sup>2</sup>	351	4 (1,1)	334	2 (0,6)	1,83 [0,33; 10,18]	1,82 [0,33; 10,07]	0,00 [-0,01; 0,02]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Gewicht<sup>b</sup></b>								<b>0,6745</b>
≤ 60 kg	225	1 (0,4)	232	3 (1,3)	0,35 [0,04; 3,33]	0,35 [0,04; 3,25]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
> 60 - < 100 kg	1869	10 (0,5)	1890	11 (0,6)	0,91 [0,39; 2,16]	0,91 [0,39; 2,15]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
≥ 100 kg	509	1 (0,2)	505	2 (0,4)	0,50 [0,05; 5,54]	0,51 [0,05; 5,46]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
<b>Ethnie<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Weiß	2155	8 (0,4)	2185	12 (0,5)	0,67 [0,27; 1,65]	0,67 [0,28; 1,64]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
Schwarz oder Afroamerikaner	98	2 (2,0)	90	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	
Asiatisch	219	1 (0,5)	220	4 (1,8)	0,25 [0,03; 2,23]	0,25 [0,03; 2,23]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
Andere	91	1 (1,1)	85	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	
<b>Volkszugehörigkeit<sup>b,c</sup></b>								<b>n.b.</b>
Lateinamerikanisch	16	0 (0,0)	15	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	
Nicht latein- amerikanisch	342	3 (0,9)	359	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,01 [-0,00; 0,02]	



Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Geographische Region<sup>b</sup></b>								<b>0,4628</b>
Nordamerika	502	3 (0,6)	524	1 (0,2)	3,14 [0,33; 30,33]	3,12 [0,33; 29,86]	0,00 [-0,00; 0,01]	
Lateinamerika	149	1 (0,7)	150	2 (1,3)	0,49 [0,04; 5,63]	0,50 [0,05; 5,38]	-0,01 [-0,03; 0,02]	
Europa/Mittlerer Osten/Afrika	1686	7 (0,4)	1676	9 (0,5)	0,76 [0,28; 2,06]	0,76 [0,28; 2,06]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
Asien/Pazifischer Raum	271	1 (0,4)	280	4 (1,4)	0,25 [0,03; 2,29]	0,25 [0,03; 2,30]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
<b>Gebrechlichkeit<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Ja	45	0 (0,0)	48	2 (4,2)	0,00 [n.b.; n.b.]	0,00 [n.b.; n.b.]	-0,04 [-0,10; 0,02]	
Sonstig	2563	12 (0,5)	2582	14 (0,5)	0,86 [0,40; 1,86]	0,86 [0,40; 1,85]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
<b>Aktiver Krebs<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Ja	82	0 (0,0)	78	3 (3,8)	0,00 [n.b.; n.b.]	0,00 [n.b.; n.b.]	-0,04 [-0,08; 0,00]	
Nein	2526	12 (0,5)	2552	13 (0,5)	0,93 [0,42; 2,04]	0,93 [0,42; 2,03]	-0,00 [-0,00; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)<sup>b</sup></b>								<b>0,8958</b>
Studienzentren mit TTR < 1. Quartil (< 51,5%)	388	3 (0,8)	387	5 (1,3)	0,60 [0,14; 2,52]	0,60 [0,15; 2,49]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ 1. Quartil – Median (51,5 – 59,0%)	679	3 (0,4)	690	3 (0,4)	1,03 [0,21; 5,08]	1,03 [0,21; 5,03]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ Median - < 3. Quartil (59,1 – 68%)	950	2 (0,2)	959	4 (0,4)	0,50 [0,09; 2,73]	0,50 [0,09; 2,72]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
Studienzentren mit TTR ≥ 3. Quartil (> 68%)	572	3 (0,5)	592	3 (0,5)	1,03 [0,21; 5,12]	1,03 [0,21; 5,11]	0,00 [-0,01; 0,01]	
<b>Alter, Gewicht und Serum-Kreatin-Kriterien<sup>b</sup></b>								<b>0,8235</b>
Mindestens ein Kriterium wird erfüllt	457	5 (1,1)	430	7 (1,6)	0,67 [0,21; 2,13]	0,68 [0,22; 2,10]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
Kein Kriterium wird erfüllt	2151	7 (0,3)	2200	9 (0,4)	0,79 [0,29; 2,12]	0,79 [0,29; 2,11]	-0,00 [-0,00; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der LE<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Beschränkt (nicht mehr als ein Lungenlappen mit 25% Perfusionseinschränkung)	72	2 (2,8)	87	1 (1,1)	2,18 [0,18; 26,32]	2,16 [0,17; 28,13]	0,01 [-0,03; 0,05]	
Moderat (weder beschränkt noch erheblich)	381	3 (0,8)	385	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	
Erheblich (≥ 2 Lungenlappen mit ≥ 50% Perfusion)	351	2 (0,6)	318	3 (0,9)	0,63 [0,10; 3,86]	0,63 [0,10; 3,93]	-0,00 [-0,02; 0,01]	
<b>Anatomisches Ausmaß der TVT<sup>b</sup></b>								<b>0,8444</b>
Niedriges Risiko (Blutgerinnsel nur in der Vena poplitea)	412	1 (0,2)	436	1 (0,2)	1,18 [0,08; 17,12]	1,18 [0,09; 16,06]	0,00 [-0,01; 0,01]	
Moderates Risiko (weder niedriges noch hohes Risiko)	556	1 (0,2)	568	2 (0,4)	0,51 [0,05; 5,65]	0,51 [0,05; 5,63]	n.b.	
Hohes Risiko (Blutgerinnsel in der Vena iliaca oder der Vena femoralis)	730	3 (0,4)	725	7 (1,0)	0,43 [0,11; 1,66]	0,43 [0,11; 1,67]	-0,01 [-0,01; 0,00]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>VTE Merkmal<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Provoziert	263	3 (1,1)	263	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	
Unprovoziert	2342	9 (0,4)	2364	16 (0,7)	0,56 [0,25; 1,28]	0,57 [0,25; 1,28]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
Die Summe der für die einzelnen Subgruppenausprägungen ausgewerteten Studienteilnehmer stimmt aufgrund fehlender Informationen zum jeweiligen Subgruppenmerkmal nicht mit der Gesamtzahl der betrachteten Studienteilnehmer überein.								
<sup>1</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert.								
<sup>a</sup> Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung.								
<sup>b</sup> A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse.								
<sup>c</sup> Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA.								
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus. LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie; n.b. = nicht bestimmbar.								

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Fazit Endpunkt: „VTE-bedingter Tod“

Es ergab sich weder Hinweis mit einem p-Wert des Interaktionsterms von  $< 0,2$  noch Beleg mit einem p-Wert  $< 0,05$  auf eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin und dem Subgruppenmerkmal.

Für die Subgruppenanalysen nach „Volkszugehörigkeit“, „Gebrechlichkeit“, „Aktiver Krebs“, „Anatomisches Ausmaß der LE“ und „VTE Merkmal“ konnten keine Interaktionstests durchgeführt werden. Für „Volkszugehörigkeit“ ist zu berücksichtigen, dass die Information zu diesem Subgruppenmerkmal für den größten Teil der Studienteilnehmer nicht verfügbar ist.

**4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Symptomatische nicht-tödliche TVT**

Tabelle 4-140: Endpunkt: Symptomatische nicht-tödliche TVT - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Symptomatische nicht-tödliche TVT</b>								
<b>Alle Patienten</b>	2608	22 (0,8)	2633	35 (1,3)	0,63 [0,37; 1,08]	0,63 [0,37; 1,08]	-0,00 [-0,01; 0,00]	<b>0,0901</b>
<b>Indexereignis<sup>a</sup></b>								
LE (mit oder ohne TVT)	900	7 (0,8)	885	12 (1,4)	0,57 [0,22; 1,46]	0,57 [0,23; 1,45]	-0,01 [-0,02; 0,00]	<b>0,7362</b>
Nur TVT	1697	15 (0,9)	1735	22 (1,3)	0,69 [0,36; 1,34]	0,70 [0,36; 1,34]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>								
Männer	1523	17 (1,1)	1555	21 (1,4)	0,83 [0,43; 1,57]	0,83 [0,44; 1,56]	-0,00 [-0,01; 0,01]	<b>0,1679</b>
Frauen	1085	5 (0,5)	1078	14 (1,3)	0,35 [0,13; 0,99]	0,36 [0,13; 0,99]	-0,01 [-0,02; -0,00]	
<b>Alter I<sup>b</sup></b>								
< 65 Jahre	1677	17 (1,0)	1713	24 (1,4)	0,72 [0,39; 1,35]	0,72 [0,39; 1,34]	-0,00 [-0,01; 0,00]	<b>0,7135</b>
65 - < 75 Jahre	542	3 (0,6)	561	6 (1,1)	0,49 [0,12; 1,97]	0,49 [0,12; 1,95]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
≥ 75 Jahre	389	2 (0,5)	359	5 (1,4)	0,36 [0,07; 1,90]	0,37 [0,07; 1,89]	-0,01 [-0,02; 0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter II<sup>b</sup></b>								<b>0,4854</b>
< 75 Jahre	2219	20 (0,9)	2274	30 (1,3)	0,68 [0,38; 1,20]	0,68 [0,39; 1,20]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
≥ 75 Jahre	389	2 (0,5)	359	5 (1,4)	0,36 [0,07; 1,90]	0,37 [0,07; 1,89]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,5243</b>
Schwerwiegend oder moderat (≤ 30 oder > 30 - ≤ 50 mL/min)	169	1 (0,6)	158	3 (1,9)	0,28 [0,03; 2,76]	0,29 [0,03; 2,73]	n.b. [n.b.; n.b.]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	531	4 (0,8)	530	7 (1,3)	0,57 [0,17; 1,96]	0,58 [0,17; 1,94]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
Normal (> 80 mL/min)	1675	17 (1,0)	1717	18 (1,0)	0,97 [0,50; 1,88]	0,97 [0,50; 1,87]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung II (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,8498</b>
Schwerwiegend (≤ 30 mL/min)	14	0	14	1 (7,1)	0,00 [n.b.; n.b.]	0,00 [n.b.; n.b.]	n.b.	
Moderat (> 30 - ≤ 50 mL/min)	155	1 (0,6)	144	2 (1,4)	0,43 [0,04; 4,84]	0,44 [0,04; 4,74]	n.b.	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	531	4 (0,8)	530	7 (1,3)	0,57 [0,17; 1,96]	0,58 [0,17; 1,94]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
Normal (> 80 mL/min)	1675	17 (1,0)	1717	18 (1,0)	0,97 [0,50; 1,88]	0,97 [0,50; 1,87]	-0,00 [-0,01; 0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Body Mass Index (BMI) I<sup>b</sup></b>								<b>0,1641</b>
≤ 28 kg/m <sup>2</sup>	1321	13 (1,0)	1328	12 (0,9)	1,09 [0,50; 2,40]	1,09 [0,50; 2,38]	0,00 [-0,01; 0,01]	
> 28 - ≤ 33 kg/m <sup>2</sup>	766	5 (0,7)	783	16 (2,0)	0,32 [0,12; 0,87]	0,32 [0,12; 0,87]	-0,01 [-0,03; -0,00]	
> 33 kg/m <sup>2</sup>	507	4 (0,8)	505	6 (1,2)	0,65 [0,18; 2,32]	0,65 [0,19; 2,30]	-0,00 [-0,02; 0,01]	
<b>Body Mass Index (BMI) II<sup>b</sup></b>								<b>0,7996</b>
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	693	8 (1,2)	694	9 (1,3)	0,89 [0,34; 2,32]	0,89 [0,35; 2,29]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
> 25 - ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	984	8 (0,8)	1013	12 (1,2)	0,69 [0,28; 1,69]	0,69 [0,29; 1,68]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
> 30 - ≤ 35 kg/m <sup>2</sup>	568	4 (0,7)	575	8 (1,4)	0,50 [0,15; 1,67]	0,50 [0,15; 1,67]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
> 35 kg/m <sup>2</sup>	349	2 (0,6)	334	5 (1,5)	0,39 [0,08; 1,97]	0,39 [0,08; 1,91]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
<b>Gewicht<sup>b</sup></b>								<b>0,5832</b>
≤ 60 kg	225	2 (0,9)	232	5 (2,2)	0,41 [0,08; 2,19]	0,42 [0,08; 2,22]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
> 60 - < 100 kg	1869	13 (0,7)	1891	23 (1,2)	0,57 [0,29; 1,13]	0,57 [0,29; 1,12]	-0,01 [-0,01; 0,00]	
≥ 100 kg	509	7 (1,4)	507	7 (1,4)	1,00 [0,35; 2,86]	1,00 [0,35; 2,82]	-0,00 [-0,01; 0,01]	



Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ethnie<sup>b</sup></b>								<b>0,7760</b>
Weiß	2155	18 (0,8)	2188	31 (1,4)	0,59 [0,33; 1,05]	0,59 [0,33; 1,05]	-0,01 [-0,01; 0,00]	
Schwarz oder Afroamerikaner	98	2 (2,0)	90	1 (1,1)	1,99 [0,17; 23,46]	1,97 [0,17; 23,33]	0,01 [-0,02; 0,04]	
Asiatisch	219	1 (0,5)	220	3 (1,4)	0,33 [0,03; 3,22]	0,33 [0,03; 3,22]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
Andere	91	1 (1,1)	85	0	n.b.	n.b.	n.b.	
<b>Volkszugehörigkeit<sup>b,c</sup></b>								<b>n.b.</b>
Latein-amerikanisch	16	0	15	0	n.b.	n.b.	n.b.	
Nicht latein- amerikanisch	342	7 (2,0)	361	9 (2,5)	0,82 [0,30; 2,21]	0,82 [0,31; 2,17]	-0,00 [-0,02; 0,02]	
<b>Geographische Region<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Nordamerika	502	9 (1,8)	526	11 (2,1)	0,86 [0,35; 2,08]	0,86 [0,36; 2,05]	-0,00 [-0,02; 0,01]	
Lateinamerika	149	0	150	0	n.b.	n.b.	n.b.	
Europa/Mittlerer Osten/Afrika	1687	12 (0,7)	1676	19 (1,1)	0,63 [0,30; 1,29]	0,63 [0,31; 1,29]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
Asien/Pazifischer Raum	270	1 (0,4)	281	5 (1,8)	0,20 [0,02; 1,75]	0,21 [0,02; 1,76]	-0,01 [-0,03; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Gebrechlichkeit<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Ja	45	0	49	3 (6,1)	0,00 [n.b.; n.b.]	0,00 [n.b.; n.b.]	n.b.	
Sonstig	2563	22 (0,9)	2584	32 (1,2)	0,69 [0,40; 1,19]	0,69 [0,40; 1,19]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
<b>Aktiver Krebs<sup>b</sup></b>								<b>0,6646</b>
Ja	81	2 (2,5)	78	2 (2,6)	0,98 [0,13; 7,27]	0,98 [0,13; 7,21]	-0,00 [-0,05; 0,05]	
Nein	2527	20 (0,8)	2555	33 (1,3)	0,61 [0,35; 1,07]	0,61 [0,35; 1,06]	-0,01 [-0,01; 0,00]	
<b>Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Studienzentren mit TTR < 1. Quartil (< 51,5%)	388	0	387	2 (0,5)	0,00 [n.b.; n.b.]	0,00 [n.b.; n.b.]	-0,01 [-0,01; 0,00]	
Studienzentren mit TTR ≥ 1. Quartil – Median (51,5 – 59,0%)	679	8 (1,2)	691	10 (1,4)	0,81 [0,32; 2,07]	0,81 [0,32; 2,05]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ Median - < 3. Quartil (59,1 – 68%)	948	9 (0,9)	960	13 (1,4)	0,70 [0,30; 1,64]	0,70 [0,30; 1,63]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ 3. Quartil (> 68%)	573	4 (0,7)	593	10 (1,7)	0,41 [0,13; 1,32]	0,42 [0,13; 1,32]	-0,01 [-0,02; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter, Gewicht und Serum-Kreatin-Kriterien<sup>b</sup></b>								<b>0,2415</b>
Mindestens ein Kriterium wird erfüllt	457	2 (0,4)	432	7 (1,6)	0,26 [0,05; 1,27]	0,27 [0,06; 1,27]	-0,01 [-0,03; 0,00]	
Kein Kriterium wird erfüllt	2151	20 (0,9)	2201	28 (1,3)	0,73 [0,41; 1,29]	0,73 [0,41; 1,29]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
<b>Anatomisches Ausmaß der LE<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Beschränkt (nicht mehr als ein Lungenlappen mit 25% Perfusionseinschränkung)	72	0	87	0	n.b.	n.b.	n.b.	
Moderat (weder beschränkt noch erheblich)	382	5 (1,3)	385	4 (1,0)	1,27 [0,34; 4,78]	1,27 [0,34; 4,69]	n.b.	
Erheblich (≥ 2 Lungenlappen mit ≥ 50% Perfusion)	351	2 (0,6)	318	8 (2,5)	0,22 [0,05; 1,04]	0,22 [0,05; 1,04]	n.b.	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der TVT<sup>b</sup></b>								<b>0,7521</b>
Niedriges Risiko (Blutgerinnsel nur in der Vena poplitea)	412	3 (0,7)	437	5 (1,1)	0,63 [0,15; 2,66]	0,64 [0,15; 2,64]	n.b.	
Moderates Risiko (weder niedriges noch hohes Risiko)	555	2 (0,4)	571	5 (0,9)	0,41 [0,08; 2,12]	0,41 [0,08; 2,12]	n.b.	
Hohes Risiko (Blutgerinnsel in der Vena iliaca oder der Vena femoralis)	730	10 (1,4)	724	12 (1,7)	0,82 [0,35; 1,92]	0,83 [0,36; 1,90]	n.b.	
<b>VTE Merkmal<sup>b</sup></b>								<b>0,1560</b>
Provoziert	261	1 (0,4)	263	7 (2,7)	0,14 [0,02; 1,16]	0,15 [0,02; 1,16]	-0,02 [-0,04; -0,00]	
Unprovoziert	2344	19 (0,8)	2367	28 (1,2)	0,68 [0,38; 1,23]	0,69 [0,38; 1,22]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
Die Summe der für die einzelnen Subgruppenausprägungen ausgewerteten Studienteilnehmer stimmt aufgrund fehlender Informationen zum jeweiligen Subgruppenmerkmal nicht mit der Gesamtzahl der betrachteten Studienteilnehmer überein.								
<sup>1</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert.								
<sup>a</sup> Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung.								
<sup>b</sup> A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse.								
<sup>c</sup> Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA.								
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus. LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie; n.b. = nicht bestimmbar.								

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Fazit Endpunkt: „Symptomatische nicht-tödliche TVT“

Bei den Subgruppenanalysen nach „Geschlecht“, „Body Mass Index (BMI) I“ und „VTE Merkmal“ lagen die p-Werte des Interaktionsterms bei  $< 0,2$  und gaben damit einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin und dem Subgruppenmerkmal.

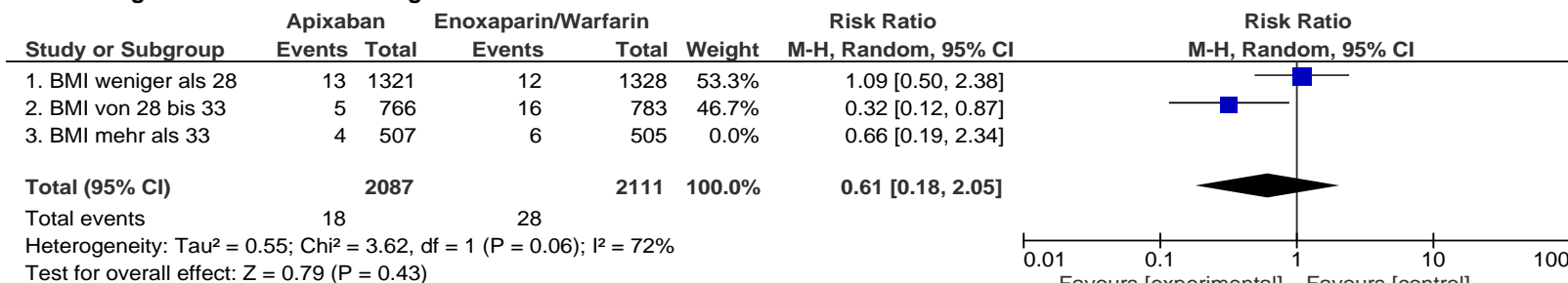
Für die restlichen Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikation. Für „Volkszugehörigkeit“, „Geografische Region“, „Gebrechlichkeit“ und „Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“ konnte kein Interaktionstest durchgeführt werden. Für „Volkszugehörigkeit“ ist zu berücksichtigen, dass die Information zu diesem Subgruppenmerkmal für den größten Teil der Studienteilnehmer nicht verfügbar ist.

Für die Subgruppenanalysen nach „Geschlecht“ und „VTE Merkmal“, bei denen nur zwei Ausprägungen vorlagen, zeigte Apixaban in jeder einzelnen Ausprägung ein geringeres Risiko als der ZVT Enoxaparin/Warfarin. Die Effektrichtungen blieben über die Subgruppen gleich und konsistent wie in der Gesamtpopulation.

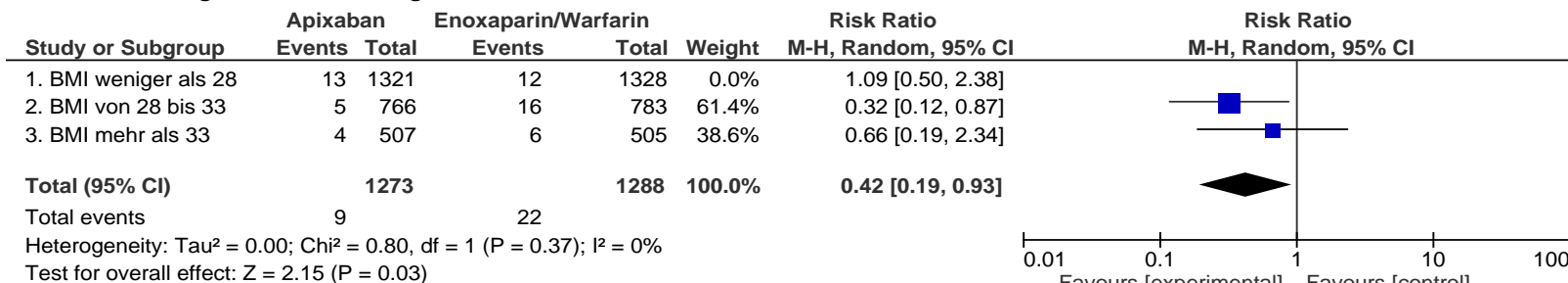
Für das Subgruppenmerkmal „Body Mass Index (BMI) I“, bei dem ein zum Niveau  $\alpha = 0,2$  signifikanter Interaktionsterm und mehr als zwei Subgruppenausprägungen vorlagen, wurden paarweise Heterogenitätstests durchgeführt, um homogene Subgruppenausprägungen zu poolen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse im Rahmen der paarweisen Vergleiche dargestellt.

**BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 28 - ≤ 33 kg/m<sup>2</sup>:**



**BMI > 28 - ≤ 33 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 33 kg/m<sup>2</sup>:**



**BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 33 kg/m<sup>2</sup>:**

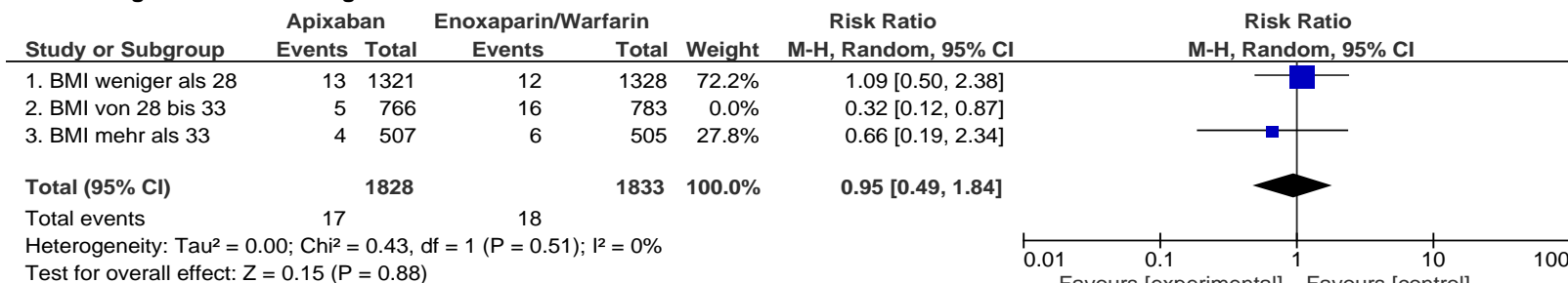


Abbildung 20: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Symptomatische nicht-tödliche TVT“

In Abbildung 20 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ veranschaulicht. Die Effekte der BMI Kategorien „BMI > 28 - ≤ 33 kg/m<sup>2</sup>“ und „BMI > 33 kg/m<sup>2</sup>“ sind homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Effekt zusammengefasst werden. Die Effekte der BMI Kategorien „BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup>“ und „BMI > 33 kg/m<sup>2</sup>“ sind ebenfalls homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich zwei Varianten mit den folgenden gepoolten Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal „BMI (Body Mass Index) I“: 1. BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> und BMI > 28 kg/m (gepoolt); 2. BMI > 28 - ≤ 33 kg/m und BMI ≤ 28 oder > 33 kg/m<sup>2</sup> (gepoolt).

**Nach dem Poolen (Variante 1):**

**BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 28 kg/m<sup>2</sup>:**

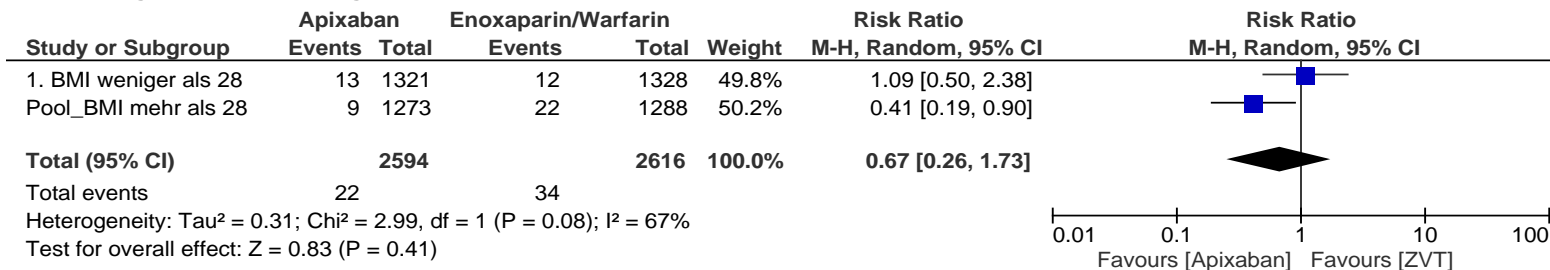


Abbildung 21: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Symptomatische nicht-tödliche TVT“ (Variante 1)

In Abbildung 21 wird das Ergebnis der ersten Variante der gepoolten Analyse des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden Ausprägungen sind heterogen, wobei Patienten mit BMI > 28 kg/m<sup>2</sup> (gepoolte Ausprägung) unter Apixaban ein signifikant geringeres Risiko für ein Event aufweisen als unter der ZVT (RR=0,41; 95%-KI: [0,19; 0,90]) und für Patienten mit BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

**Nach dem Poolen (Variante 2):**

**BMI > 28 - ≤ 33 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI ≤ 28 oder > 33kg/m<sup>2</sup>:**

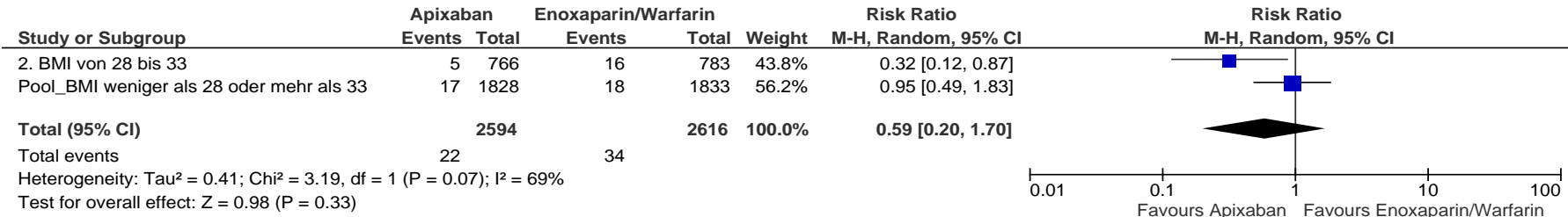


Abbildung 22: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Symptomatische nicht-tödliche TVT“ (Variante 2)

In Abbildung 22 wird das Ergebnis der zweiten Variante der gepoolten Analyse des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden Ausprägungen sind heterogen, wobei Patienten mit BMI > 28 - ≤ 33 kg/m<sup>2</sup> unter Apixaban ein signifikant geringeres Risiko für ein Event aufweisen als unter der ZVT (RR=0,32; 95%-KI: [0,12; 0,87]) und für Patienten mit BMI ≤ 28 oder > 33 kg/m<sup>2</sup> (gepoolte Ausprägung) weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.



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

**4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Symptomatische nicht-tödliche LE**

Tabelle 4-141: Endpunkt: Symptomatische nicht-tödliche LE - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Symptomatische nicht-tödliche LE</b>								
<b>Alle Patienten</b>	2606	27 (1,0)	2632	25 (0,9)	1,09 [0,63; 1,89]	1,09 [0,64; 1,88]	0,00 [-0,00; 0,01]	<b>0,7463</b>
<b>Indexereignis<sup>a</sup></b>								
LE (mit oder ohne TVT)	898	7 (0,8)	886	7 (0,8)	0,99 [0,34; 2,82]	0,99 [0,35; 2,80]	-0,00 [-0,01; 0,01]	<b>0,8220</b>
Nur TVT	1697	20 (1,2)	1733	18 (1,0)	1,14 [0,60; 2,16]	1,13 [0,60; 2,14]	0,00 [-0,01; 0,01]	
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>								
Männer	1521	17 (1,1)	1555	15 (1,0)	1,16 [0,58; 2,33]	1,16 [0,58; 2,31]	0,00 [-0,01; 0,01]	<b>0,7851</b>
Frauen	1085	10 (0,9)	1077	10 (0,9)	0,99 [0,41; 2,40]	0,99 [0,41; 2,38]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
<b>Alter I<sup>b</sup></b>								
< 65 Jahre	1675	20 (1,2)	1713	18 (1,1)	1,14 [0,60; 2,16]	1,14 [0,60; 2,14]	0,00 [-0,01; 0,01]	<b>0,7862</b>
65 - < 75 Jahre	542	5 (0,9)	561	4 (0,7)	1,30 [0,35; 4,82]	1,30 [0,36; 4,72]	0,00 [-0,01; 0,01]	
≥ 75 Jahre	389	2 (0,5)	358	3 (0,8)	0,61 [0,10; 3,67]	0,61 [0,10; 3,64]	-0,00 [-0,02; 0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter II<sup>b</sup></b>								<b>0,5015</b>
< 75 Jahre	2217	25 (1,1)	2274	22 (1,0)	1,17 [0,66; 2,08]	1,17 [0,66; 2,07]	0,00 [-0,00; 0,01]	
≥ 75 Jahre	389	2 (0,5)	358	3 (0,8)	0,61 [0,10; 3,67]	0,61 [0,10; 3,64]	-0,00 [-0,02; 0,01]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,7277</b>
Schwerwiegend oder moderat (≤ 30 oder > 30 - ≤ 50 mL/min)	169	3 (1,8)	157	1 (0,6)	2,71 [0,28; 25,79]	2,68 [0,29; 24,41]	0,01 [-0,01; 0,03]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	531	5 (0,9)	530	4 (0,8)	1,24 [0,33; 4,66]	1,24 [0,34; 4,60]	0,00 [-0,01; 0,01]	
Normal (> 80 mL/min)	1673	19 (1,1)	1718	18 (1,0)	1,09 [0,57; 2,08]	1,09 [0,57; 2,06]	0,00 [-0,01; 0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung II (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Schwerwiegend (≤ 30 mL/min)	14	0	14	0	n.b.	n.b.	n.b.	
Moderat (> 30 - ≤ 50 mL/min)	155	3 (1,9)	143	1 (0,7)	2,71 [0,28; 25,94]	2,68 [0,29; 24,57]	0,01 [-0,01; 0,04]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	531	5 (0,9)	530	4 (0,8)	1,24 [0,33; 4,66]	1,24 [0,34; 4,60]	0,00 [-0,01; 0,01]	
Normal (> 80 mL/min)	1673	19 (1,1)	1718	18 (1,0)	1,09 [0,57; 2,08]	1,09 [0,57; 2,06]	0,00 [-0,01; 0,01]	
<b>Body Mass Index (BMI) I<sup>b</sup></b>								<b>0,0045</b>
≤ 28 kg/m <sup>2</sup>	1320	18 (1,4)	1327	5 (0,4)	3,65 [1,35; 9,87]	3,62 [1,35; 9,71]	0,01 [0,00; 0,02]	
> 28 - ≤ 33 kg/m <sup>2</sup>	765	7 (0,9)	782	12 (1,5)	0,59 [0,23; 1,51]	0,60 [0,24; 1,51]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
> 33 kg/m <sup>2</sup>	507	2 (0,4)	506	8 (1,6)	0,25 [0,05; 1,20]	0,25 [0,05; 1,21]	-0,01 [-0,02; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Body Mass Index (BMI) II<sup>b</sup></b>								<b>0,0685</b>
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	692	7 (1,0)	694	2 (0,3)	3,47 [0,72; 16,64]	3,44 [0,73; 16,29]	0,01; [-0,00; 0,02]	
> 25 - ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	985	16 (1,6)	1012	11 (1,1)	1,51 [0,70; 3,27]	1,50 [0,70; 3,21]	0,01 [-0,00; 0,02]	
> 30 - ≤ 35 kg/m <sup>2</sup>	566	3 (0,5)	574	7 (1,2)	0,43 [0,11; 1,68]	0,43 [0,11; 1,67]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
> 35 kg/m <sup>2</sup>	349	1 (0,3)	335	5 (1,5)	0,18 [0,02; 1,65]	0,18 [0,02; 1,73]	-0,01 [-0,03; 0,00]	
<b>Gewicht<sup>b</sup></b>								<b>0,1307</b>
≤ 60 kg	225	3 (1,3)	232	2 (0,9)	1,60 [0,26; 9,79]	1,59 [0,26; 9,69]	0,00 [-0,01; 0,02]	
> 60 - < 100 kg	1868	20 (1,1)	1890	13 (0,7)	1,56 [0,78; 3,15]	1,56 [0,78; 3,12]	0,00 [-0,00; 0,01]	
≥ 100 kg	508	4 (0,8)	507	10 (2,0)	0,39 [0,12; 1,25]	0,40 [0,13; 1,25]	-0,01 [-0,02; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ethnie<sup>b</sup></b>								<b>0,7224</b>
Weiß	2153	19 (0,9)	2186	20 (0,9)	0,97 [0,51; 1,82]	0,97 [0,52; 1,81]	0,00 [-0,01; 0,01]	
Schwarz oder Afroamerikaner	99	2 (2,0)	90	1 (1,1)	2,13 [0,19; 24,30]	2,08 [0,20; 22,23]	n.b.	
Asiatisch	219	5 (2,3)	220	2 (0,9)	2,53 [0,49; 13,08]	2,50 [0,50; 12,65]	0,01 [-0,01; 0,04]	
Andere	90	0	86	2 (2,3)	0,00 [n.b.; n.b.]	0,00 [n.b.; n.b.]	n.b.	
<b>Volkszugehörigkeit<sup>b,c</sup></b>								<b>n.b. 0,8056</b>
Lateinamerikanisch	16	0	16	1 (6,3)	0,00 [n.b.; n.b.]	0,00 [n.b.; n.b.]	n.b.	
Nicht latein- amerikanisch	342	8 (2,3)	361	4 (1,1)	2,13 [0,63; 7,18]	2,08 [0,64; 6,80]	0,01 [-0,01; 0,03]	
<b>Geographische Region<sup>b</sup></b>								
Nordamerika	502	10 (2,0)	527	8 (1,5)	1,32 [0,52; 3,38]	1,31 [0,52; 3,30]	0,00 [-0,01; 0,02]	
Lateinamerika	149	2 (1,3)	150	2 (1,3)	1,00 [0,14; 7,29]	1,00 [0,14; 6,98]	0,00 [-0,02; 0,02]	
Europa/Mittlerer Osten/Afrika	1685	10 (0,6)	1675	12 (0,7)	0,83 [0,36; 1,93]	0,83 [0,36; 1,92]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
Asien/Pazifischer Raum	270	5 (1,9)	280	3 (1,1)	1,73 [0,41; 7,24]	1,72 [0,42; 7,03]	0,01 [-0,01; 0,03]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Gebrechlichkeit<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Ja	45	0	48	0	n.b.	n.b.	n.b.	
Sonstig	2561	27 (1,1)	2584	25 (1,0)	1,09 [0,63; 1,89]	1,09 [0,64; 1,88]	0,00 [-0,00; 0,01]	
<b>Aktiver Krebs<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Ja	81	1 (1,2)	78	0	n.b.	n.b.	n.b.	
Nein	2525	26 (1,0)	2554	25 (1,0)	1,06 [0,61; 1,83]	1,05 [0,61; 1,82]	0,00 [-0,00; 0,01]	
<b>Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)<sup>b</sup></b>								<b>0,4739</b>
Studienzentren mit TTR < 1. Quartil (< 51,5%)	388	5 (1,3)	387	1 (0,3)	5,04 [0,58; 43,46]	5,00 [0,58; 43,10]	0,01 [-0,00; 0,02]	
Studienzentren mit TTR ≥ 1. Quartil – Median (51,5 – 59,0%)	679	9 (1,3)	691	8 (1,2)	1,14 [0,44; 2,98]	1,14 [0,44; 2,93]	0,00 [-0,01; 0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ Median - < 3. Quartil (59,1 – 68%)	948	6 (0,6)	959	7 (0,7)	0,89 [0,30; 2,65]	0,89 [0,30; 2,62]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ 3. Quartil (> 68%)	572	6 (1,0)	592	8 (1,4)	0,77 [0,27; 2,24]	0,78 [0,27; 2,22]	-0,00 [-0,02; 0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter, Gewicht und Serum-Kreatin-Kriterien<sup>b</sup></b>								<b>0,8978</b>
Mindestens ein Kriterium wird erfüllt	457	5 (1,1)	431	4 (0,9)	1,16 [0,31; 4,37]	1,16 [0,32; 4,28]	0,00 [-0,01; 0,01]	
Kein Kriterium wird erfüllt	2149	22 (1,0)	2201	21 (1,0)	1,08 [0,59; 1,96]	1,07 [0,59; 1,95]	0,00 [-0,01; 0,01]	
<b>Anatomisches Ausmaß der LE<sup>b</sup></b>								<b>0,4467</b>
Beschränkt (nicht mehr als ein Lungenlappen mit 25% Perfusionseinschränkung)	72	1 (1,4)	88	1 (1,1)	1,28 [0,08; 20,81]	1,28 [0,08; 19,97]	n.b.	
Moderat (weder beschränkt noch erheblich)	380	5 (1,3)	385	3 (0,8)	1,71 [0,41; 7,22]	1,70 [0,41; 7,08]	n.b.	
Erheblich (≥ 2 Lungenlappen mit ≥ 50% Perfusion)	351	1 (0,3)	318	3 (0,9)	0,31 [0,03; 3,10]	0,31 [0,03; 3,20]	-0,01 [-0,02; 0,01]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der TVT<sup>b</sup></b>								<b>0,1599</b>
Niedriges Risiko (Blutgerinnsel nur in der Vena poplitea)	411	6 (1,5)	436	8 (1,8)	0,79 [0,27; 2,30]	0,79 [0,28; 2,27]	n.b.	
Moderates Risiko (weder niedriges noch hohes Risiko)	556	8 (1,4)	569	2 (0,4)	4,10 [0,87; 19,40]	4,06 [0,86; 19,19]	0,01 [-0,00; 0,02]	
Hohes Risiko (Blutgerinnsel in der Vena iliaca oder der Vena femoralis)	730	6 (0,8)	725	8 (1,1)	0,74 [0,26; 2,15]	0,74 [0,26; 2,13]	n.b.	
<b>VTE Merkmal<sup>b</sup></b>								<b>0,9175</b>
Provoziert	261	3 (1,1)	263	3 (1,1)	1,01 [0,20; 5,05]	1,01 [0,20; 5,03]	0,00 [-0,02; 0,02]	
Unprovoziert	2342	24 (1,0)	2366	22 (0,9)	1,11 [0,62; 1,98]	1,10 [0,62; 1,96]	0,00 [-0,00; 0,01]	
Die Summe der für die einzelnen Subgruppenausprägungen ausgewerteten Studienteilnehmer stimmt aufgrund fehlender Informationen zum jeweiligen Subgruppenmerkmal nicht mit der Gesamtzahl der betrachteten Studienteilnehmer überein.								
<sup>1</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert.								
<sup>a</sup> Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung.								
<sup>b</sup> A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse.								
<sup>c</sup> Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA.								
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus. LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie; n.b. = nicht bestimmbar.								

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)



Fazit Endpunkt: „Symptomatische nicht-tödliche LE“

Ein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin und dem Subgruppenmerkmal ergab sich mit einem p-Wert von  $p < 0,05$  bei dem Subgruppenmerkmal „Body Mass Index (BMI) I“.

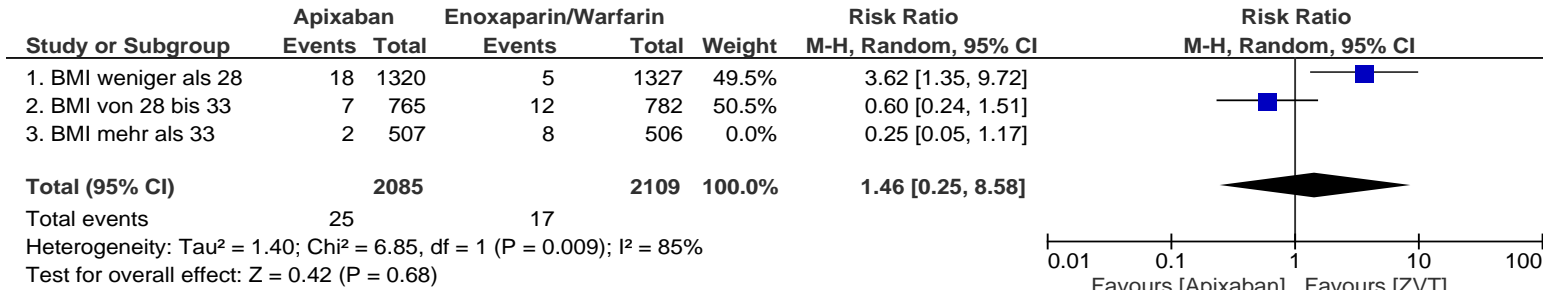
Bei den Subgruppenanalysen nach „Gewicht“, „BMI (Body Mass Index) II „, und „Anatomisches Ausmaß der TVT“ lagen die p-Werte des Interaktionsterms bei  $< 0,2$  und gaben damit einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin und dem Subgruppenmerkmal.

Für die restlichen Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikation. Für „Volkszugehörigkeit“ ist zu berücksichtigen, dass die Information zu diesem Subgruppenmerkmal für den größten Teil der Studienteilnehmer nicht verfügbar ist.

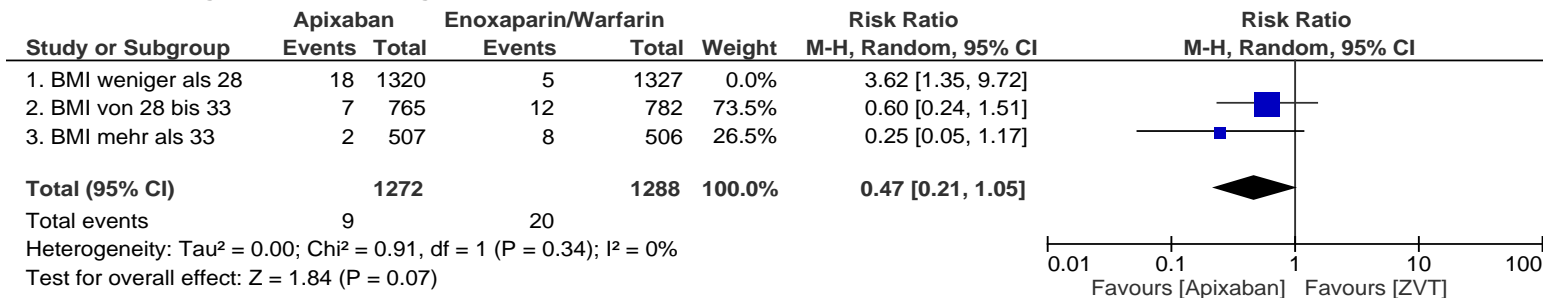
Für „Body Mass Index (BMI) I“ und die Subgruppenmerkmale „Gewicht“, „BMI (Body Mass Index) II, und „Anatomisches Ausmaß der TVT“, bei denen ein zum Niveau  $\alpha = 0,2$  signifikanter Interaktionsterm und mehr als zwei Subgruppenausprägungen vorlagen, wurden paarweise Heterogenitätstests durchgeführt, um homogene Subgruppenausprägungen zu poolen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse im Rahmen der paarweisen Vergleiche dargestellt.

**BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 28 - ≤ 33 kg/m<sup>2</sup>:**



**BMI > 28 - ≤ 33 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 33 kg/m<sup>2</sup>:**



**BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 33 kg/m<sup>2</sup>:**

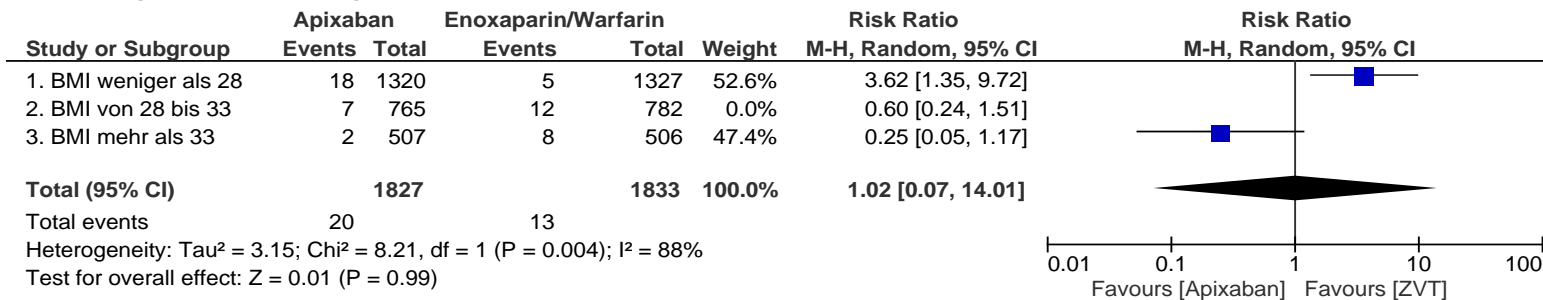


Abbildung 23: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Symptomatische nicht-tödliche LE“

In Abbildung 23 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ veranschaulicht. Die Effekte der BMI Kategorien „BMI > 28 kg/m<sup>2</sup> - ≤ 33 kg/m<sup>2</sup>“ und „BMI > 33 kg/m<sup>2</sup>“ sind homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich die folgenden Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal „BMI (Body Mass Index) I“: BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> und BMI > 28 kg/m<sup>2</sup> (gepoolt).

**Nach dem Poolen:**

**..BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> und BMI > 28 kg/m<sup>2</sup>:**

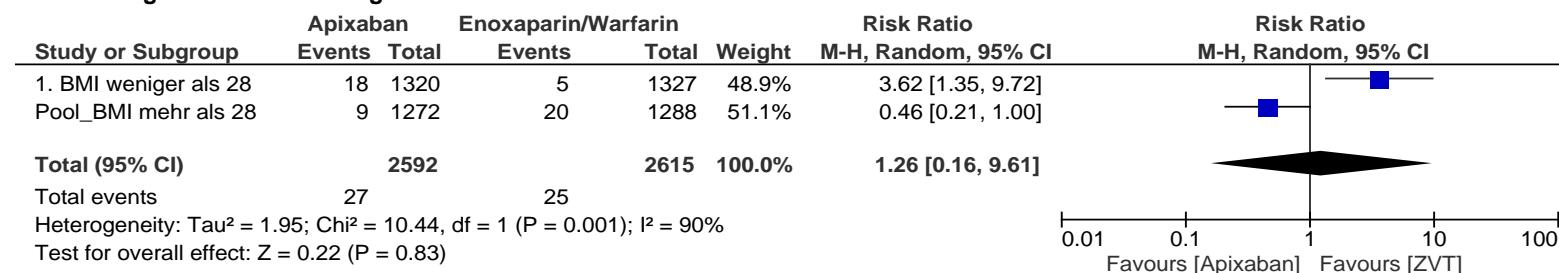


Abbildung 24: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Symptomatische nicht-tödliche LE“

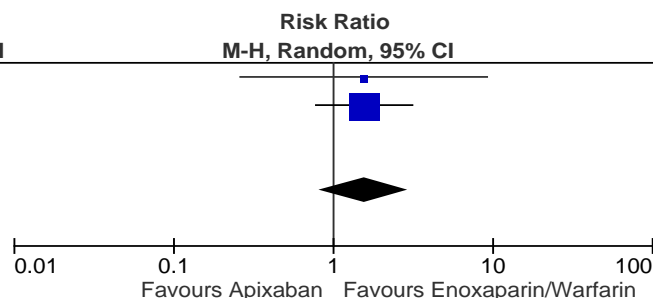
In Abbildung 24 wird das Ergebnis der gepoolten Subgruppenanalyse des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden Ausprägungen sind heterogen, wobei Patienten mit BMI > 28 kg/m<sup>2</sup> (gepoolte Ausprägung) unter Apixaban ein signifikant geringeres Risiko für ein Event aufweisen als unter der ZVT (RR=0,46; 95%-KI: [0,21; 1,00]).

Da für den Endpunkt: „Symptomatische nicht-tödliche LE“ und das Subgruppenmerkmal „BMI (Body Mass Index) I“ ein Beleg für eine Interaktion vorlag und gleichzeitig für eine Subgruppe (BMI > 28 kg/m<sup>2</sup> ) ein erhöhtes Risiko unter Apixaban aufgezeigt wurde, wurden weitere Analysen durchgeführt. Um zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen dem BMI und der LE hinsichtlich der Wirksamkeit von Apixaban bestehen könnte, wurde eine Analyse durchgeführt, die sowohl die nicht-tödlichen als auch die tödlichen LEs einschließt. Medizinisch ist es plausibel beide Kategorien gemeinsam zu betrachten, bei der ursprünglichen Endpunktdefinition ist dies für die

„Symptomatischen nicht-tödlichen LE“ jedoch nicht vorgenommen worden, da dies sonst in einer Mehrfachzählung bei den Kombinationsendpunkten resultiert hätte. Berücksichtigt man auch die tödlichen LEs liegt nicht länger ein Beleg für eine Interaktion, sondern ein Hinweis auf Interaktion vor ( $p=0,1323$ ). Das RR liegt in der Kategorie BMI > 28 kg/m<sup>2</sup> für Apixaban bei 1,5407; 95% KI: [0,8077; 2,9388], womit der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der sechsmonatigen Therapie nicht signifikant ist. Unter Apixaban kam es also bei Patienten mit einem BMI > 28 kg/m<sup>2</sup> zu mehr nicht tödlichen LEs aber auch zu weniger tödlichen LEs als unter Enoxaparin/Warfarin. Eine medizinische Rationale konnte dafür nicht gefunden werden, so dass dies die Vermutung nahe legt, dass es sich dabei um einen Zufallsbefund handelt. Diese Sichtweise wird auch von der EMA in ihrer Bewertung der Ergebnisse der AMPLIFY Studie geteilt (European Medicines Agency (EMA) 2014).

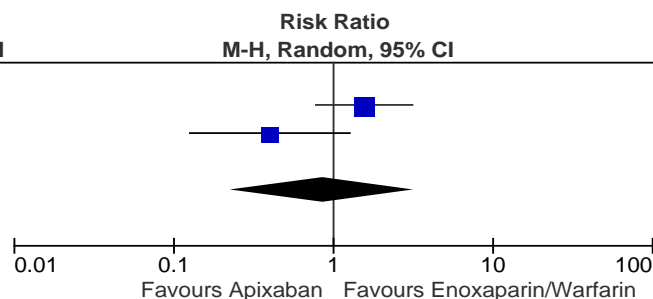
**Gewicht ≤ 60 kg vs. Gewicht > 60 - < 100 kg:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
4. Gewicht unter 60	3	225	2	232	13.2%	1.55 [0.26, 9.17]
5. Gewicht 60 bis 100	20	1868	13	1890	86.8%	1.56 [0.78, 3.12]
6. Gewicht über 100	4	508	10	507	0.0%	0.40 [0.13, 1.26]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>2093</b>		<b>2122</b>		<b>100.0%</b>	<b>1.56 [0.81, 2.97]</b>
Total events	23		15			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.00, df = 1 (P = 0.99); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.34 (P = 0.18)						



**Gewicht > 60 - < 100 kg vs. Gewicht ≥ 100 kg:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
4. Gewicht unter 60	3	225	2	232	0.0%	1.55 [0.26, 9.17]
5. Gewicht 60 bis 100	20	1868	13	1890	55.9%	1.56 [0.78, 3.12]
6. Gewicht über 100	4	508	10	507	44.1%	0.40 [0.13, 1.26]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>2376</b>		<b>2397</b>		<b>100.0%</b>	<b>0.85 [0.23, 3.22]</b>
Total events	24		23			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.69; Chi <sup>2</sup> = 3.93, df = 1 (P = 0.05); I <sup>2</sup> = 75%						
Test for overall effect: Z = 0.23 (P = 0.82)						



**Gewicht ≤ 60 vs. Gewicht ≥ 100 kg:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
4. Gewicht unter 60	3	225	2	232	37.0%	1.55 [0.26, 9.17]
5. Gewicht 60 bis 100	20	1868	13	1890	0.0%	1.56 [0.78, 3.12]
6. Gewicht über 100	4	508	10	507	63.0%	0.40 [0.13, 1.26]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>733</b>		<b>739</b>		<b>100.0%</b>	<b>0.66 [0.18, 2.37]</b>
Total events	7		12			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.33; Chi <sup>2</sup> = 1.57, df = 1 (P = 0.21); I <sup>2</sup> = 36%						
Test for overall effect: Z = 0.64 (P = 0.52)						

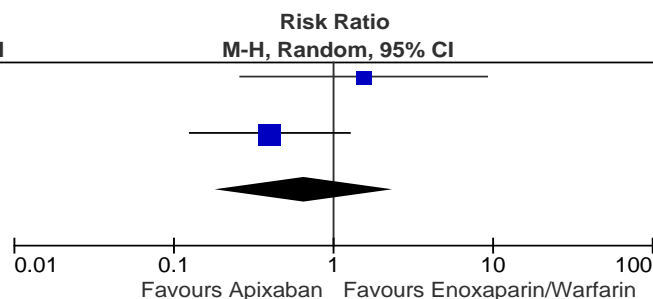


Abbildung 25: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Gewicht“ des Endpunkts „Symptomatische nicht-tödliche LE“

In Abbildung 25 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „Gewicht“ veranschaulicht. Die Effekte der Ausprägungen „Gewicht ≤ 60 kg“ und „Gewicht > 60 - < 100 kg“ sind homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Die Effekte der Ausprägungen „Gewicht ≤ 60 kg“ und „Gewicht ≥ 100 kg“ sind ebenfalls homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich zwei Varianten mit den folgenden Ausprägungen: 1. Gewicht < 100 kg und Gewicht ≥ 100 kg (gepoolt); 2. Gewicht > 60 - < 100 kg und Gewicht ≤ 60 oder ≥ 100 kg (gepoolt).

**Nach dem Poolen (Variante 1):**

**Gewicht < 100 kg vs. Gewicht ≥ 100 kg:**

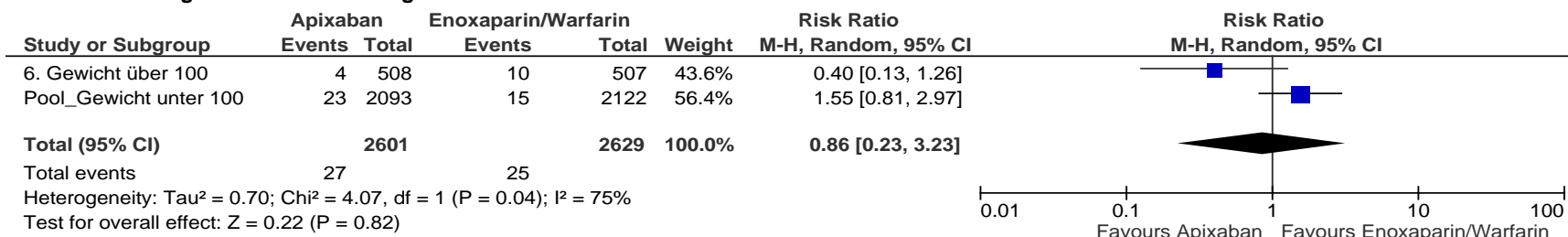


Abbildung 26: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Gewicht“ des Endpunkts „Symptomatische nicht-tödliche LE“ (Variante 1)

In Abbildung 26 wird das Ergebnis der ersten Variante der gepoolten Analyse des Subgruppenmerkmals „Gewicht“ veranschaulicht. Die Effekte in den Ausprägungen sind heterogen, wobei für beide Subgruppenausprägungen dennoch weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

**Nach dem Poolen (Variante 2):**

**Gewicht > 60 - < 100 kg und Gewicht ≤ 60 oder ≥ 100 kg:**

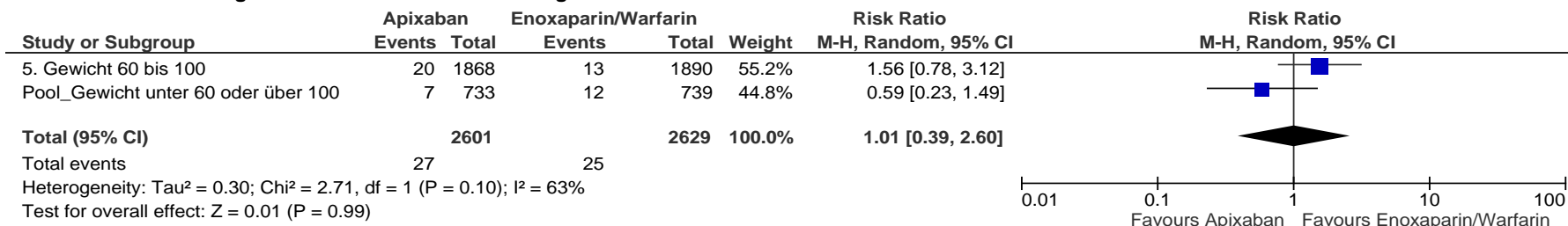
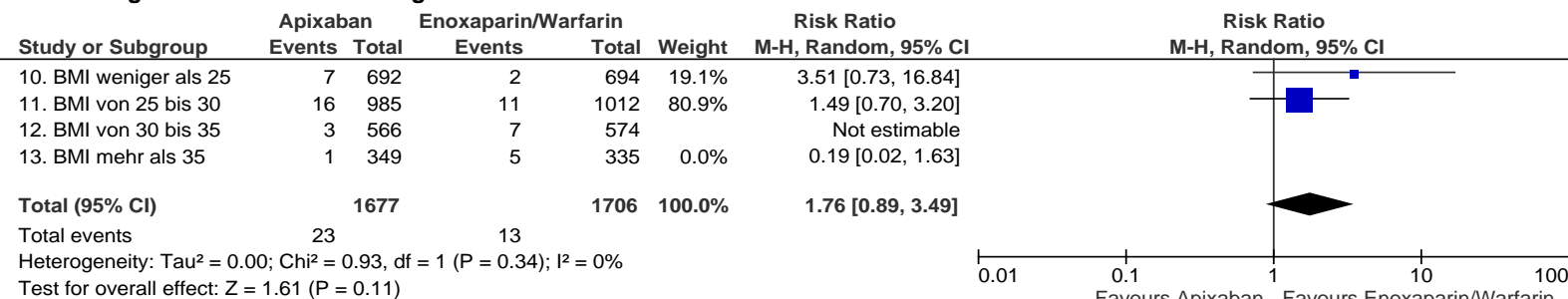


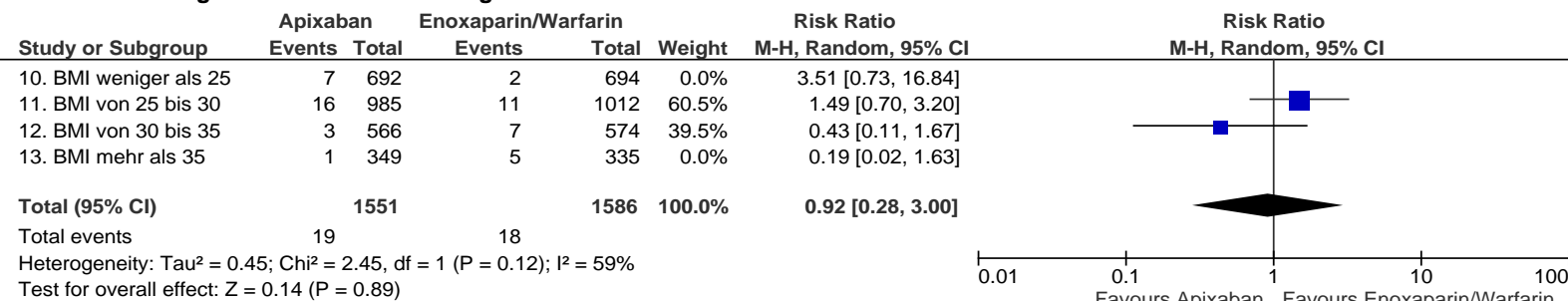
Abbildung 27: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Gewicht“ des Endpunkts „Symptomatische nicht-tödliche LE“ (Variante 2)

In Abbildung 27 wird das Ergebnis der zweiten Variante der gepoolten Analyse des Subgruppenmerkmals „Gewicht“ veranschaulicht. Die Effekte in den Ausprägungen sind heterogen, wobei für beide Subgruppenausprägungen dennoch weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

**BMI ≤ 25 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 25 - ≤ 30 kg/m<sup>2</sup>:**



**BMI > 25 - ≤ 30 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 30 - ≤ 35 kg/m<sup>2</sup>:**



**BMI > 30 - ≤ 35 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>:**

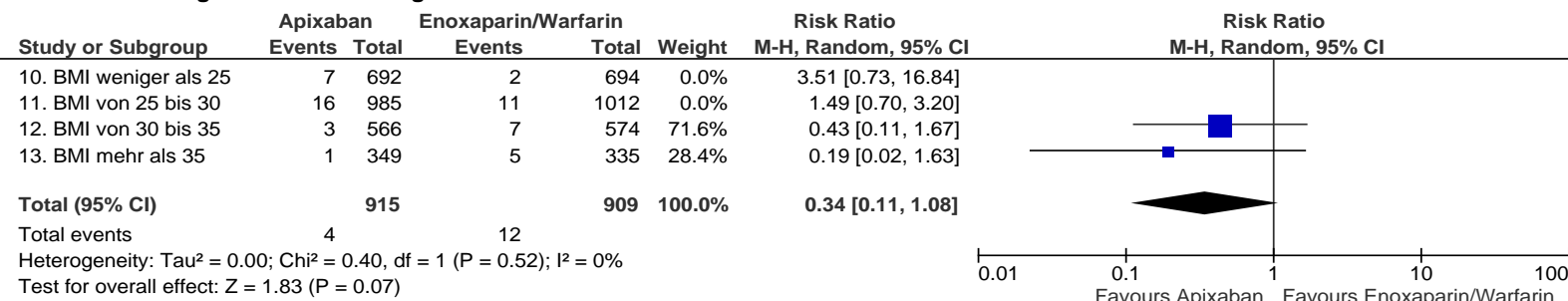
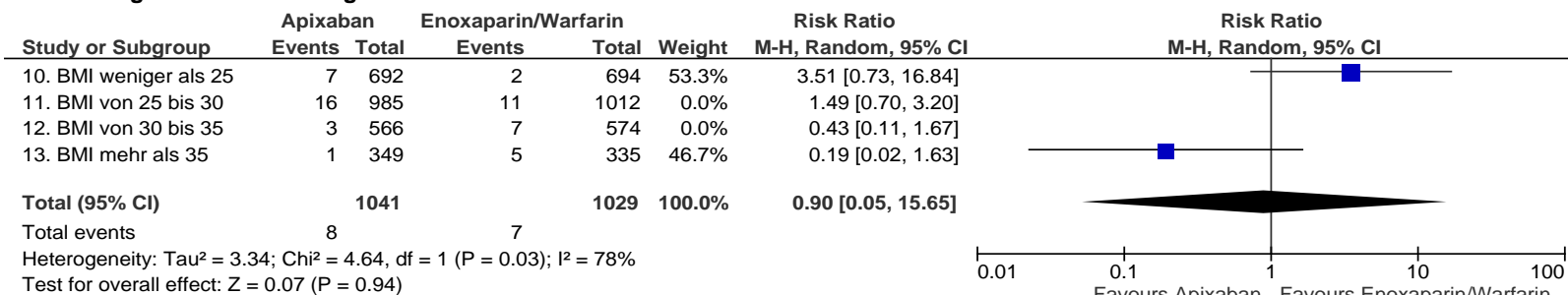


Abbildung 28: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) II“ des Endpunkts „Symptomatische nicht-tödliche LE“ (Teil 1)

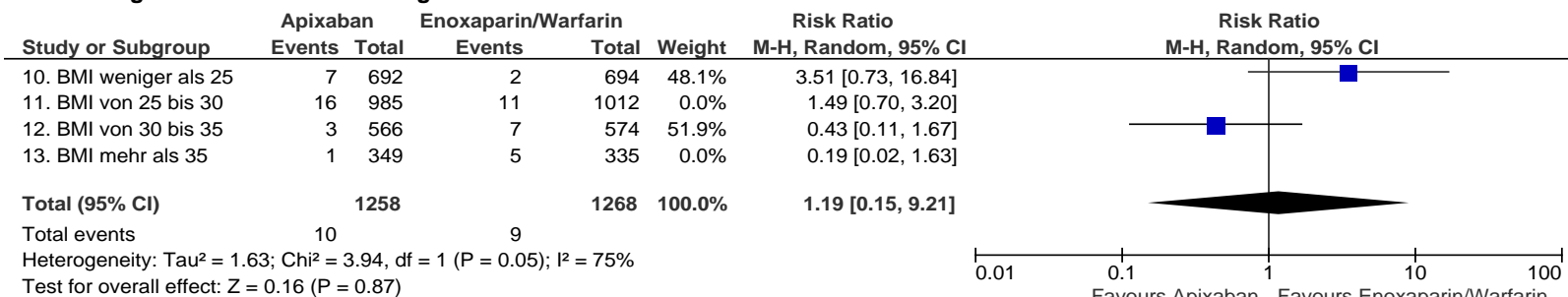


Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**BMI ≤ 25 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>:**



**BMI ≤ 25 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 30 - ≤ 35 kg/m<sup>2</sup>:**



**BMI > 25 - ≤ 30 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>:**

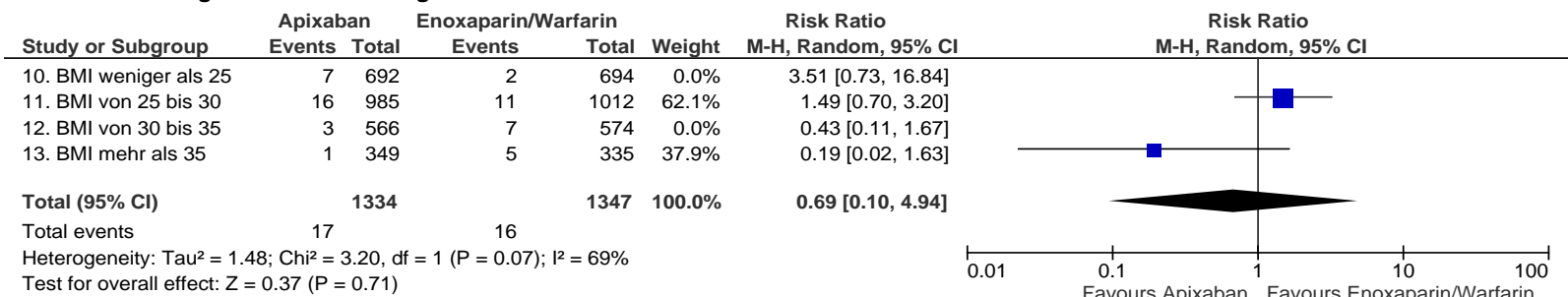


Abbildung 29: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) II“ des Endpunkts „Symptomatische nicht-tödliche LE“ (Teil 2)

In Abbildung 28 und Abbildung 29 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) II“ veranschaulicht. Die Effekte der BMI Kategorien „BMI ≤ 25 kg/m<sup>2</sup>“ und „BMI > 25 bis 30 kg/m<sup>2</sup>“ sind homogen ( $I^2 < 40%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Die Effekte der BMI Kategorien „BMI > 30 bis 35 kg/m<sup>2</sup>“ und „BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>“ sind homogen ( $I^2 < 40%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich die folgenden gepoolten Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal „BMI (Body Mass Index) II“: BMI ≤ 30 kg/m<sup>2</sup> (gepoolt) und BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> (gepoolt).

**Nach dem Poolen:**

**„BMI ≤ 30 kg/m<sup>2</sup> und BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>:“**

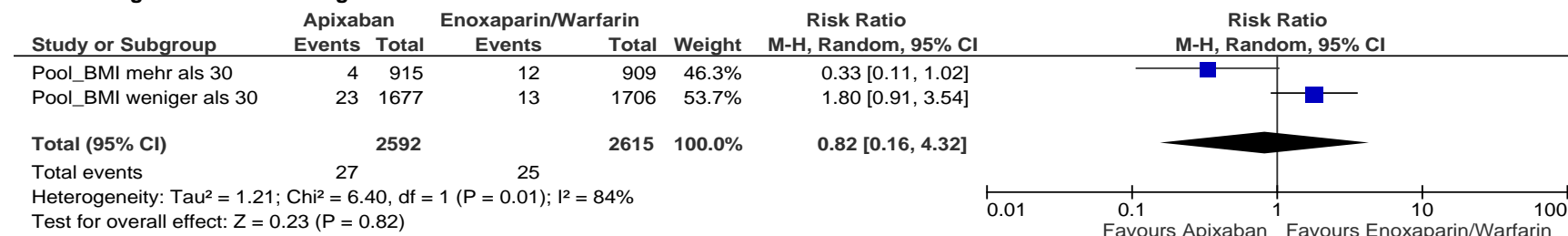


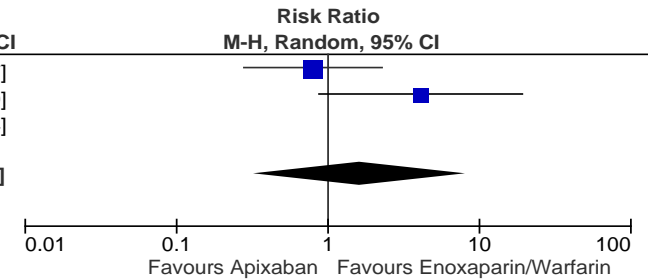
Abbildung 30: Gepoolte Analyse der Subgruppen „BMI (Body Mass Index) II“ des Endpunkts „Symptomatische nicht-tödliche LE“

In Abbildung 30 wird das Ergebnis der gepoolten Analyse des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) II“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden gepoolten Ausprägungen sind heterogen, wobei für beide Subgruppenausprägungen dennoch weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

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

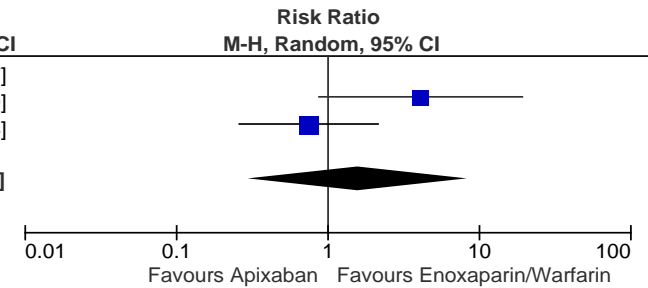
**Anatomisches Ausmaß der TVT niedrig vs. moderat:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
14. Anatomisches Ausmass TVT_niedrig	6	411	8	436	56.1%	0.80 [0.28, 2.27]
15. Anatomisches Ausmass TVT_moderat	8	556	2	569	43.9%	4.09 [0.87, 19.19]
16. Anatomisches Ausmass TVT_hoch	6	730	8	725	0.0%	0.74 [0.26, 2.14]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>967</b>		<b>1005</b>		<b>100.0%</b>	<b>1.63 [0.33, 8.12]</b>
Total events	14		10			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.91; Chi <sup>2</sup> = 3.00, df = 1 (P = 0.08); I <sup>2</sup> = 67%						
Test for overall effect: Z = 0.60 (P = 0.55)						



**Anatomisches Ausmaß der TVT moderat vs. hoch:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
14. Anatomisches Ausmass TVT_niedrig	6	411	8	436	0.0%	0.80 [0.28, 2.27]
15. Anatomisches Ausmass TVT_moderat	8	556	2	569	44.4%	4.09 [0.87, 19.19]
16. Anatomisches Ausmass TVT_hoch	6	730	8	725	55.6%	0.74 [0.26, 2.14]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>1286</b>		<b>1294</b>		<b>100.0%</b>	<b>1.59 [0.30, 8.43]</b>
Total events	14		10			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 1.02; Chi <sup>2</sup> = 3.24, df = 1 (P = 0.07); I <sup>2</sup> = 69%						
Test for overall effect: Z = 0.54 (P = 0.59)						



**Anatomisches Ausmaß der TVT niedrig vs. hoch:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
14. Anatomisches Ausmass TVT_niedrig	6	411	8	436	50.2%	0.80 [0.28, 2.27]
15. Anatomisches Ausmass TVT_moderat	8	556	2	569	0.0%	4.09 [0.87, 19.19]
16. Anatomisches Ausmass TVT_hoch	6	730	8	725	49.8%	0.74 [0.26, 2.14]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>1141</b>		<b>1161</b>		<b>100.0%</b>	<b>0.77 [0.37, 1.62]</b>
Total events	12		16			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.01, df = 1 (P = 0.93); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.69 (P = 0.49)						

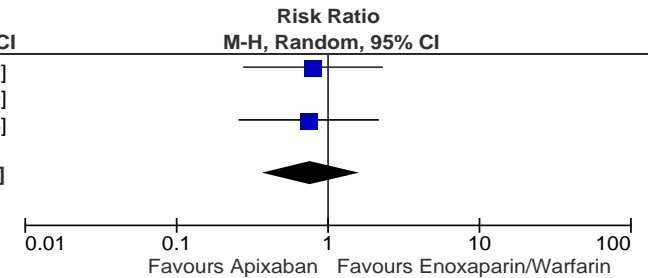


Abbildung 31: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der TVT“ des Endpunkts „Symptomatische nicht-tödliche LE“

In Abbildung 31 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der TVT“ veranschaulicht. Die Effekte der Ausmaße „niedrig“ (*low risk*) und „hoch“ (*high risk*) sind homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich die folgenden Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal „Anatomisches Ausmaß der TVT“: Moderates Ausmaß (*moderate risk*) und niedriges oder hohes Ausmaß (*low or high risk*) (gepoolt).

**Nach dem Poolen:**

**Anatomisches Ausmaß der TVT moderat vs. niedrig oder hoch:**

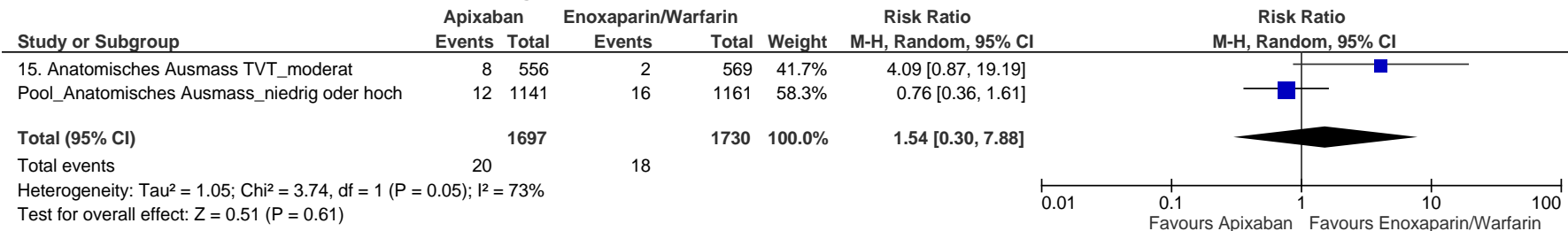


Abbildung 32: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der TVT“ des Endpunkts „Symptomatische nicht-tödliche LE“

In Abbildung 32 wird das Ergebnis der gepoolten Subgruppenanalyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der TVT“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden Ausprägungen sind heterogen, wobei Patienten mit dem LE Ausmaß niedrig oder hoch (gepoolte Ausprägung) die Nichtunterlegenheit von Apixaban weiterhin im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin gilt.

**4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Schwere Blutung**

Tabelle 4-142: Endpunkt: Schwere Blutung - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Schwere Blutung</b>								
<b>Alle Patienten</b>	2676	15 (0,6)	2689	49 (1,8)	0,30 [0,17; 0,54]	0,31 [0,17; 0,55]	-0,01 [-0,02; -0,06]	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Indexereignis<sup>a</sup></b>								
LE (mit oder ohne TVT)	928	4 (0,4)	902	25 (2,8)	0,15 [0,5; 0,44]	0,16 [0,05; 0,45]	-0,02 [-0,03; -0,01]	<b>0,0869</b>
Nur TVT	1738	11 (0,6)	1773	24 (1,4)	0,46 [0,23; 0,95]	0,47 [0,23; 0,95]	-0,01 [-0,01; -0,00]	
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>								
Männer	1561	9 (0,6)	1591	24 (1,5)	0,38 [0,18; 0,82]	0,38 [0,18; 0,82]	-0,01 [-0,02; -0,00]	<b>0,4168</b>
Frauen	1115	6 (0,5)	1098	25 (2,3)	0,23 [0,09; 0,56]	0,23 [0,10; 0,56]	-0,01 [-0,02; -0,00]	
<b>Alter I<sup>b</sup></b>								
< 65 Jahre	1725	7 (0,4)	1753	20 (1,1)	0,35 [0,15; 0,84]	0,36 [0,15; 0,84]	-0,01 [-0,01; 0,00]	<b>0,8174</b>
65 - < 75 Jahre	553	4 (0,7)	566	13 (2,3)	0,31 [0,10; 0,97]	0,32 [0,10; 0,98]	-0,01 [-0,03; 0,00]	
≥ 75 Jahre	398	4 (1,0)	370	16 (4,3)	0,23 [0,08; 0,68]	0,23 [0,08; 0,69]	-0,03 [-0,05; -0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter II<sup>b</sup></b>								<b>0,5434</b>
< 75 Jahre	2278	11 (0,5)	2319	33 (1,4)	0,34 [0,17; 0,67]	0,34 [0,17; 0,67]	-0,01 [-0,01; -0,00]	
≥ 75 Jahre	398	4 (1,0)	370	16 (4,3)	0,23 [0,08; 0,68]	0,23 [0,08; 0,69]	-0,03 [-0,05; -0,00]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,3606</b>
Schwerwiegend oder moderat (≤ 30 oder > 30 - ≤ 50 mL/min)	175	5 (2,9)	163	9 (5,5)	0,52 [0,17; 1,60]	0,53 [0,18; 1,62]	-0,08 [-0,05; 0,03]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	5 (0,9)	544	10 (1,8)	0,49 [0,17; 1,44]	0,50 [0,17; 1,44]	-0,08 [-0,02; 0,01]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	5 (0,3)	1756	25 (1,4)	0,20 [0,08; 0,53]	0,20 [0,08; 0,53]	-0,01 [-0,02; -0,00]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung II (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,4322</b>
Schwerwiegend (≤ 30 mL/min)	14	2 (14,3)	15	2 (13,3)	1,18 [0,14; 9,73]	1,18 [0,13; 10,98]	0,02 [-0,19; 0,23]	
Moderat (> 30 - ≤ 50 mL/min)	161	3 (1,9)	148	7 (4,7)	0,39 [0,10; 1,57]	0,41 [0,10; 1,58]	-0,02 [-0,05; 0,02]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	5 (0,9)	544	10 (1,8)	0,49 [0,17; 1,44]	0,50 [0,17; 1,44]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	5 (0,3)	1756	25 (1,4)	0,20 [0,08; 0,53]	0,20 [0,08; 0,53]	-0,01 [-0,02; -0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Body Mass Index (BMI) I<sup>b</sup></b>								<b>0,4773</b>
≤ 28 kg/m <sup>2</sup>	1359	9 (0,7)	1356	23 (1,7)	0,39 [0,18; 0,84]	0,39 [0,18; 0,84]	-0,09 [-0,02; -0,00]	
> 28 kg/m <sup>2</sup>	779	4 (0,5)	799	12 (1,5)	0,34 [0,11; 1,05]	0,34 [0,11; 1,05]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
> 33 kg/m <sup>2</sup>	523	2 (0,4)	515	14 (2,7)	0,14 [0,03; 0,62]	0,15 [0,03; 0,62]	-0,02 [-0,04; -0,01]	
<b>Body Mass Index (BMI) II<sup>b</sup></b>								<b>0,5234</b>
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	725	5 (0,7)	711	12 (1,7)	0,41 [0,14; 1,17]	0,41 [0,15; 1,18]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
> 25 - ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	999	7 (0,7)	1029	17 (1,7)	0,42 [0,17; 1,02]	0,43 [0,18; 1,02]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
> 30 - ≤ 35 kg/m <sup>2</sup>	575	1 (0,2)	587	8 (1,4)	0,12 [0,02; 1,00]	0,13 [0,02; 1,01]	-0,01 [-0,02; -0,00]	
> 35 kg/m <sup>2</sup>	362	2 (0,6)	343	12 (3,5)	0,16 [0,04; 0,71]	0,17 [0,04; 0,71]	-0,03 [-0,05; -0,01]	
<b>Gewicht<sup>b</sup></b>								<b>0,3210</b>
≤ 60 kg	230	1 (0,4)	243	7 (2,9)	0,15 [0,02; 1,17]	0,15 [0,02; 1,15]	-0,03 [-0,05; -0,00]	
> 60 - < 100 kg	1920	13 (0,7)	1924	32 (1,7)	0,40 [0,21; 0,77]	0,41 [0,21; 0,77]	-0,01 [-0,02; -0,00]	
≥ 100 kg	521	1 (0,2)	518	10 (1,9)	0,10 [0,01; 0,77]	0,10 [0,01; 0,78]	-0,02 [-0,03; -0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ethnie<sup>b</sup></b>								<b>0,8299</b>
Weiß	2205	12 (0,5)	2229	36 (1,6)	0,33 [0,17; 0,64]	0,34 [0,18; 0,64]	-0,01 [-0,02; -0,00]	
Schwarz oder Afroamerikaner	106	0	98	3 (3,1)	0,00 [n.b.; n.b.]	0,00 [n.b.; n.b.]	-0,03 [-0,07; 0,00]	
Asiatisch	227	2 (0,9)	226	3 (1,3)	0,66 [0,11; 3,99]	0,66 [0,11; 3,96]	-0,00 [-0,02; 0,02]	
Andere	93	1 (1,1)	86	5 (5,8)	0,18 [0,02; 1,51]	0,19 [0,02; 1,47]	-0,05 [-0,10; 0,01]	
<b>Volkszugehörigkeit<sup>b,c</sup></b>								<b>n.b.</b>
Lateinamerikanisch	19	0	18	1 (5,6)	0,00 [n.b.; n.b.]	0,00 [n.b.; n.b.]	n.b.	
Nicht latein- amerikanisch	363	3 (0,8)	376	5 (1,3)	0,62 [0,15; 2,60]	0,62 [0,15; 2,60]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
<b>Geographische Region<sup>b</sup></b>								<b>0,1984</b>
Nordamerika	529	5 (0,9)	546	10 (1,8)	0,51 [0,17; 1,51]	0,52 [0,18; 1,50]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
Lateinamerika	150	2 (1,3)	152	2 (1,3)	0,98 [0,14; 6,80]	0,98 [0,15; 6,64]	-0,00 [-0,03; 0,03]	
Europa/Mittlerer Osten/Afrika	1719	6 (0,3)	1704	34 (2,0)	0,17 [0,07; 0,40]	0,17 [0,07; 0,41]	-0,01 [-0,02; -0,01]	
Asien/Pazifischer Raum	278	2 (0,7)	287	3 (1,0)	0,68 [0,11; 4,14]	0,68 [0,11; 4,12]	-0,00 [-0,02; 0,01]	



Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Gebrechlichkeit<sup>b</sup></b>								<b>0,2711</b>
Ja	45	3 (6,7)	52	5 (9,6)	0,73 [0,16; 3,25]	0,73 [0,15; 3,50]	-0,02 [-0,12; 0,07]	
Sonstig	2631	12 (0,5)	2637	44 (1,7)	0,27 [0,14; 0,51]	0,28 [0,14; 0,51]	-0,01 [-0,02; -0,01]	
<b>Aktiver Krebs<sup>b</sup></b>								<b>0,6371</b>
Ja	87	2 (2,3)	80	4 (5,0)	0,44 [0,08; 2,50]	0,45 [0,08; 2,46]	-0,03 [-0,08; 0,03]	
Nein	2589	13 (0,5)	2609	45 (1,7)	0,29 [0,15; 0,53]	0,29 [0,16; 0,54]	-0,01 [-0,02; -0,01]	
<b>Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)<sup>b</sup></b>								<b>0,6468</b>
Studienzentren mit TTR < 1. Quartil (< 51,5%)	403	4 (1,0)	405	8 (2,0)	0,49 [0,15; 1,65]	0,50 [0,15; 1,63]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ 1. Quartil – Median (51,5 – 59,0%)	699	2 (0,3)	711	14 (2,0)	0,14 [0,03; 0,63]	0,14 [0,03; 0,64]	-0,02 [-0,03; -0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ Median - < 3. Quartil (59,1 – 68%)	962	6 (0,6)	971	18 (1,9)	0,33 [0,13; 0,83]	0,33 [0,13; 0,83]	-0,01 [-0,02; -0,00]	
Studienzentren mit TTR ≥ 3. Quartil (> 68%)	588	3 (0,5)	598	9 (1,5)	0,34 [0,09; 1,25]	0,34 [0,09; 1,25]	-0,01 [-0,02; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter, Gewicht und Serum-Kreatin-Kriterien<sup>b</sup></b>								<b>0,7087</b>
Mindestens ein Kriterium wird erfüllt	469	5 (1,1)	447	18 (4,0)	0,26 [0,10; 0,70]	0,26 [0,10; 0,71]	-0,02 [-0,04; -0,00]	
Kein Kriterium wird erfüllt	2207	10 (0,5)	2242	31 (1,4)	0,32 [0,16; 0,66]	0,33 [0,16; 0,66]	-0,01 [-0,01; -0,00]	
<b>Anatomisches Ausmaß der LE<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Beschränkt (nicht mehr als ein Lungenlappen mit 25% Perfusionseinschränkung)	79	1 (1,3)	88	4 (4,5)	0,22 [0,02; 2,43]	0,22 [0,02; 2,69]	-0,04 [-0,08; 0,01]	
Moderat (weder beschränkt noch erheblich)	391	0	394	7 (1,8)	0,00 [n.b.; n.b.]	0,00 [n.b.; n.b.]	-0,02 [-0,03; -0,00]	
Erheblich (≥ 2 Lungenlappen mit ≥ 50% Perfusion)	356	3 (0,8)	325	12 (3,7)	0,22 [0,06; 0,78]	0,23 [0,06; 0,79]	n.b.	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der TVT<sup>b</sup></b>								<b>0,1937</b>
Niedriges Risiko (Blutgerinnsel nur in der Vena poplitea)	423	3 (0,7)	440	7 (1,6)	0,44 [0,11; 1,71]	0,44 [0,12; 1,71]	n.b.	
Moderates Risiko (weder niedriges noch hohes Risiko)	569	6 (1,1)	580	6 (1,0)	1,01 [0,32; 3,15]	1,01 [0,32; 3,13]	0,00 [-0,01; 0,01]	
Hohes Risiko (Blutgerinnsel in der Vena iliaca oder der Vena femoralis)	746	2 (0,3)	750	11 (1,5)	0,18 [0,04; 0,82]	0,18 [0,04; 0,82]	n.b.	
<b>VTE Merkmal<sup>b</sup></b>								<b>0,6131</b>
Provoziert	270	3 (1,1)	268	7 (2,6)	0,41 [0,11; 1,60]	0,42 [0,11; 1,58]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
Unprovoziert	2403	12 (0,5)	2418	42 (1,7)	0,28 [0,15; 0,54]	0,29 [0,15; 0,54]	-0,01 [-0,02; -0,01]	
<p>Die Summe der für die einzelnen Subgruppenausprägungen ausgewerteten Studienteilnehmer stimmt aufgrund fehlender Informationen zum jeweiligen Subgruppenmerkmal nicht mit der Gesamtzahl der betrachteten Studienteilnehmer überein.</p> <p><sup>1</sup>Dargestellt ist die RD im Rohwert.</p> <p><sup>a</sup>Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung.</p> <p><sup>b</sup>A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse.</p> <p><sup>c</sup>Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA.</p> <p>N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus. LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie; n.b. = nicht bestimmbar.</p>								

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Fazit Endpunkt: „Schwere Blutung“

Für die Subgruppenanalysen nach „Indexereignis“ „Geographische Region“ und „Anatomisches Ausmaß der TVT“ lagen die p-Werte des Interaktionsterms bei  $< 0,2$  und gaben damit einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin und dem Subgruppenmerkmal.

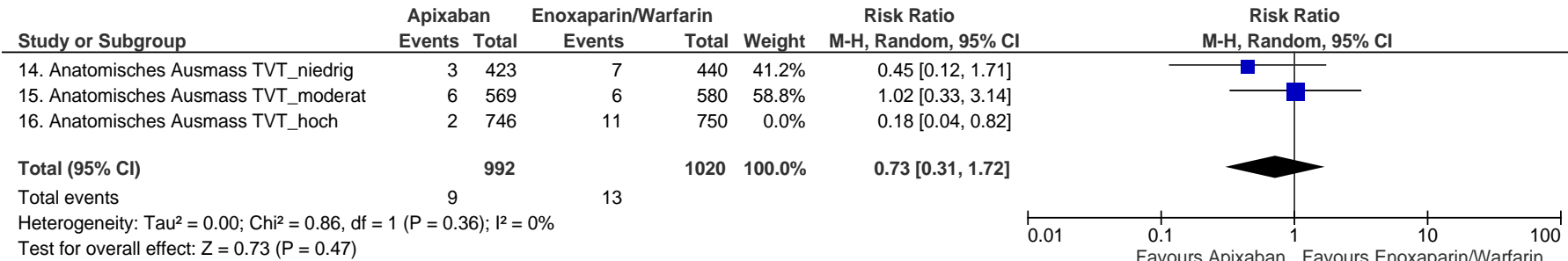
Für die restlichen Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikation. Für „Volkszugehörigkeit“ und „Gebrechlichkeit“ konnte kein Interaktionstest durchgeführt werden. Für „Volkszugehörigkeit“ ist zu berücksichtigen, dass die Information zu diesem Subgruppenmerkmal für den größten Teil der Studienteilnehmer nicht verfügbar ist.

Für die Subgruppenanalyse nach „Indexereignis“, bei dem nur zwei Ausprägungen vorliegen, zeigte Apixaban in jeder einzelnen Ausprägung ein deutlich geringeres Risiko als der ZVT Enoxaparin/Warfarin. Die Effektrichtungen blieben durch die Subgruppen gleich und konsistent wie in der Gesamtpopulation.

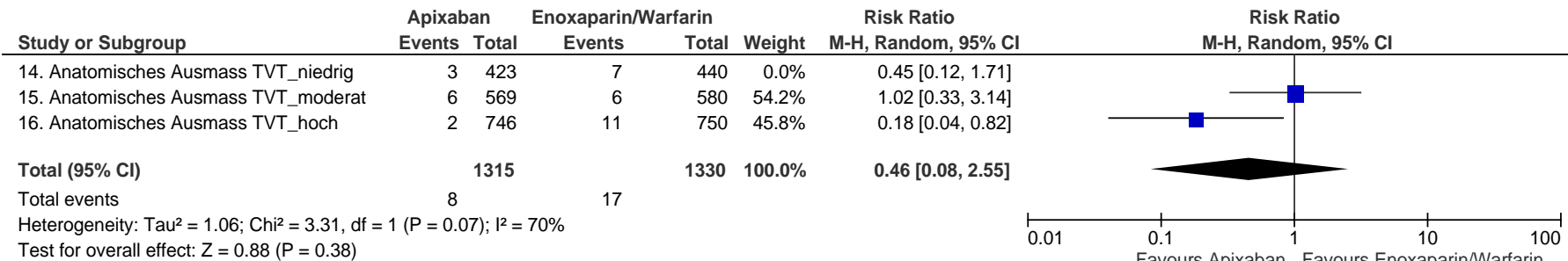
Für die Subgruppenmerkmale „Geographische Region“ und „Anatomisches Ausmaß der TVT“, bei denen ein zum Niveau  $\alpha = 0,2$  signifikanter Interaktionsterm und mehr als zwei Subgruppenausprägungen vorlagen, wurden paarweise Heterogenitätstests durchgeführt, um homogene Subgruppenausprägungen zu poolen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse im Rahmen der paarweisen Vergleiche dargestellt.

**Anatomisches Ausmaß der TVT niedrig vs. moderat:**



**Anatomisches Ausmaß der TVT moderat vs. hoch:**



**Anatomisches Ausmaß der TVT niedrig vs. hoch:**

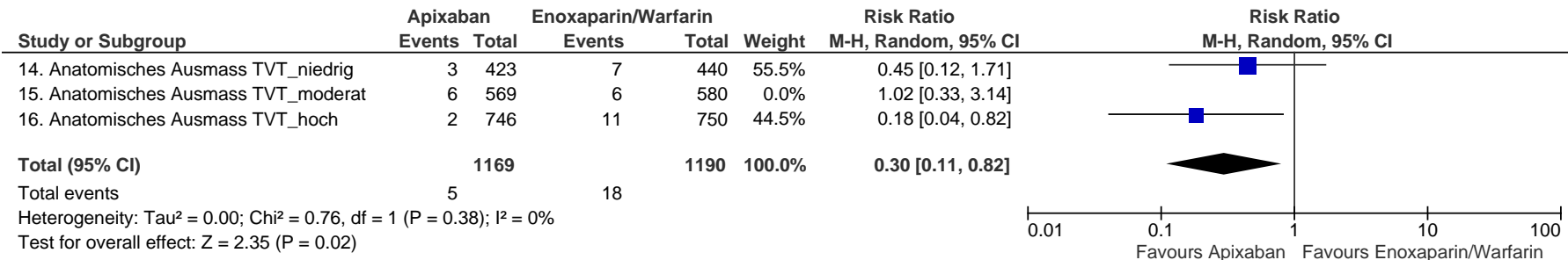


Abbildung 33: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der TVT“ des Endpunkts „Schwere Blutung“

In Abbildung 33 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der TVT“ veranschaulicht. Die Effekte der Ausmaße „niedrig“ (*low risk*) und „moderat“ (*moderate risk*) sind homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Die Effekte der Ausmaße „niedrig“ (*low risk*) und „hoch“ (*high risk*) sind ebenfalls homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich zwei Varianten mit den folgenden Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal „Anatomisches Ausmaß der TVT“: 1. Moderates Ausmaß (*moderate risk*) und niedriges oder hohes Ausmaß (*low or high risk*) (gepoolt); 2. Hohes Ausmaß (*high risk*) und niedriges bis moderates Ausmaß (*low to moderate risk*) (gepoolt).

**Nach dem Poolen (Variante 1):**

**Anatomisches Ausmaß der TVT moderat vs. niedrig oder hoch:**

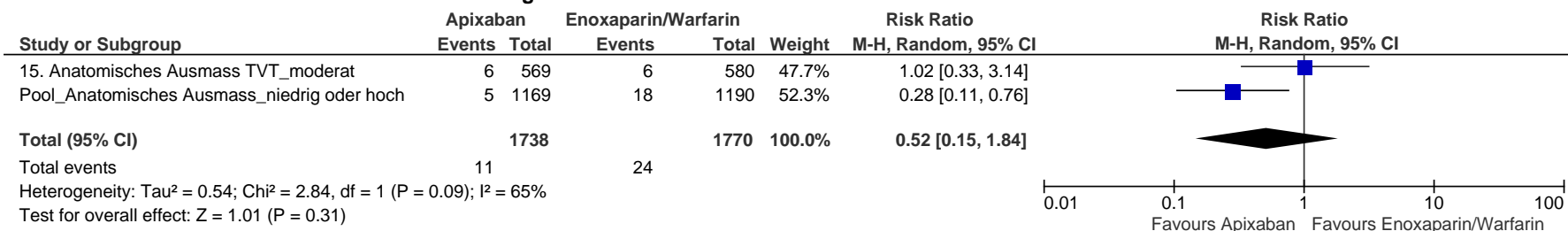


Abbildung 34: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der TVT“ des Endpunkts „Schwere Blutung“ (Variante 1)

In Abbildung 34 wird das Ergebnis der ersten Variante der gepoolten Subgruppenanalyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der TVT“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden Ausprägungen sind heterogen, wobei Patienten unter Apixaban in der gepoolten Subgruppe „Ausmaß niedrig oder hoch“ (*low or high risk*) ein signifikant geringeres Risiko für ein Event aufweisen als unter der ZVT (RR=0,28; 95%-KI: [0,11; 0,76]) und bei Patienten mit einem Ausmaß moderat (*moderate risk*) weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

**Nach dem Poolen (Variante 2):**

**Anatomisches Ausmaß der TVT hoch vs. niedrig bis moderat:**

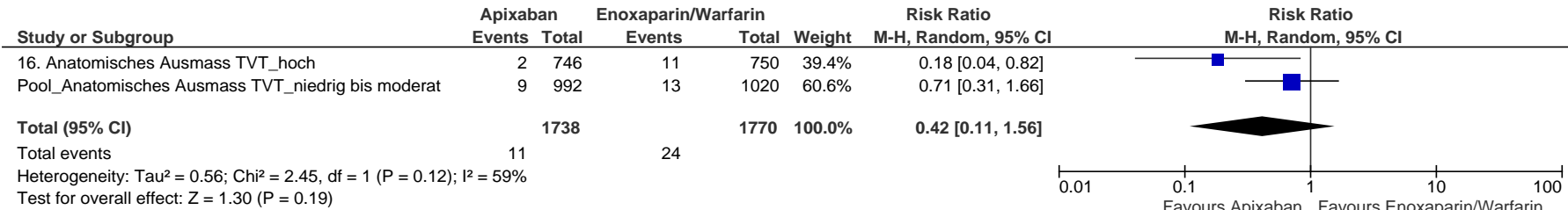
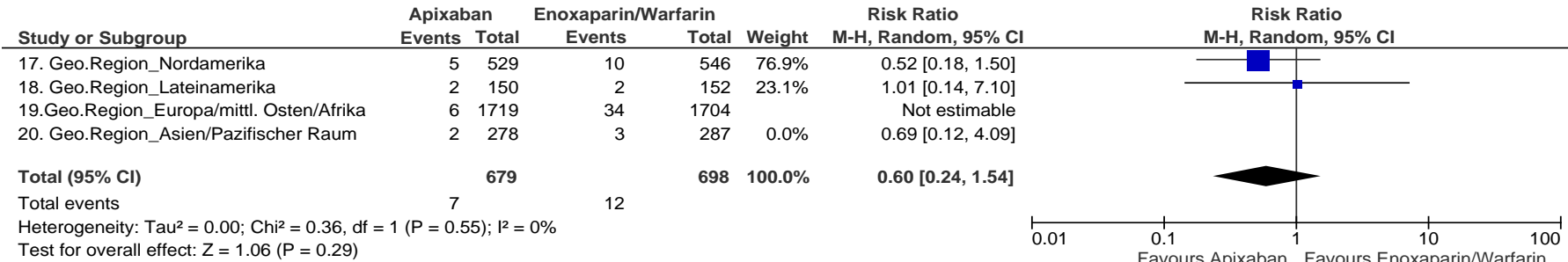


Abbildung 35: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der TVT“ des Endpunkts „Schwere Blutung“ (Variante 2)

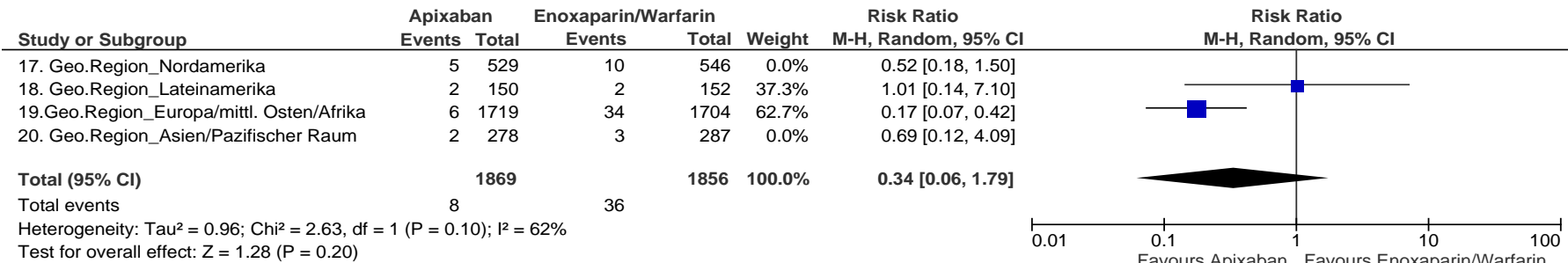
In Abbildung 35 wird das Ergebnis der zweiten Variante der gepoolten Subgruppenanalyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der TVT“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden Ausprägungen sind heterogen, wobei Patienten mit einem Ausmaß hoch (*high risk*) unter Apixaban ein signifikant geringeres Risiko für ein Event aufweisen als unter der ZVT (RR=0,18; 95%-KI: [0,04; 0,82]) und für Patienten in der gepoolten Subgruppe „Ausmaß niedrig bis moderat“ (*low to moderate risk*) weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

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

**..Geografische Region Nordamerika vs. Lateinamerika:**



**..Geografische Region Lateinamerika vs. Europa/Mittlerer Osten/Afrika:**



**..Geografische Region Europa/Mittlerer Osten/Afrika vs. Asien/Pazifischer Raum:**

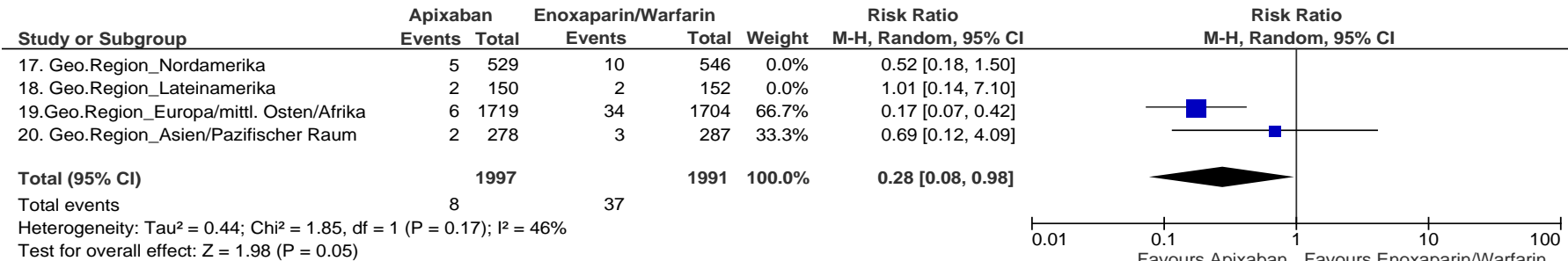
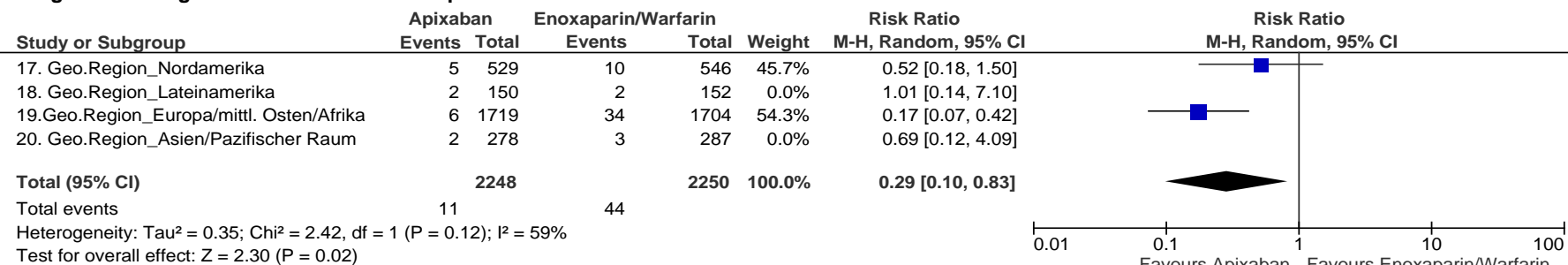


Abbildung 36: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Geografische Region“ des Endpunkts „Schwere Blutung“ (Teil 1)

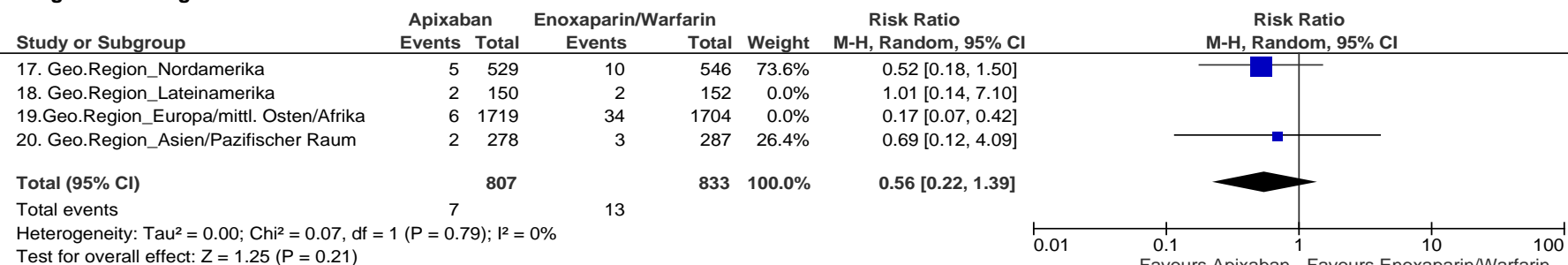


Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**..Geografische Region Nordamerika vs. Europa/Mittlerer Osten/Afrika:**



**..Geografische Region Nordamerika vs. Asien/Pazifischer Raum:**



**..Geografische Region Lateinamerika vs. Asien/Pazifischer Raum:**

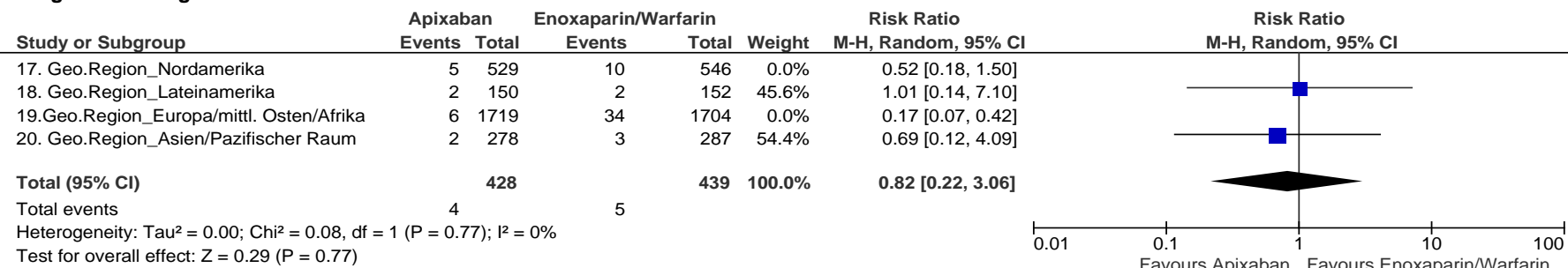


Abbildung 37: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Geografische Region“ des Endpunkts „Schwere Blutung“ (Teil 2)

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

In Abbildung 36 und Abbildung 37 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche für das Subgruppenmerkmal „Geografische Region“ dargestellt. Die Effekt der geografischen Regionen „Nordamerika“, „Lateinamerika“ und „Asien/Pazifischer Raum“ sind paarweise homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden:

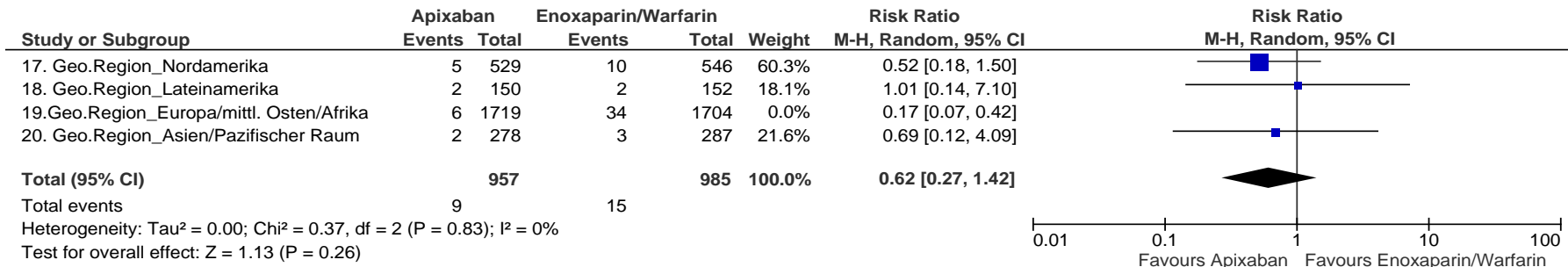


Abbildung 38: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Geografische Region“ des Endpunkts „Schwere Blutung“ (Teil 3)

In Abbildung 38 wird das Ergebnis des paarweisen Vergleichs mit drei Ausprägungen dargestellt. Die geografischen Regionen „Nordamerika“, „Lateinamerika“ und „Asien/Pazifischer Raum“ sind homogen und werden zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst. Daraus ergeben sich die folgenden Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal „Geografische Region“: Europa/Mittlerer Osten/Afrika und Außerhalb Europa/Mittlerer Osten/Afrika (*gepoolt*).

**Nach dem Poolen:**

**..Geografische Region Europa/Mittlerer Osten/Afrika vs. außerhalb Europa/Mittlerer Osten/Afrika:**

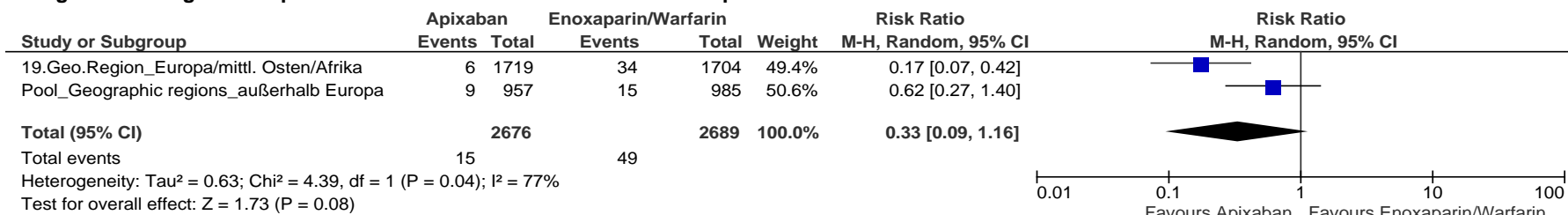


Abbildung 39: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Geografische Region“ des Endpunkts „Schwere Blutung“

In Abbildung 39 wird das Ergebnis der gepoolten Analyse des Subgruppenmerkmals „Geografische Region“ dargestellt. Die Effekte in beiden Ausprägungen sind heterogen, wobei Patienten unter Apixaban in der geografischen Region Europa/Mittlerer Osten/Afrika ein signifikant geringeres Risiko für ein Event haben als unter der ZVT (RR=0,17; 95%-KI: [0,07; 0,42]) und für Patienten in den geografischen Regionen außerhalb Europa/Mittlerer Osten/Afrika weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

Die Subgruppenanalyse wurde a priori für den Endpunkt „Schwere Blutung“ in der AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie geplant. Aufgrund der geringen Anzahl werden die Subgruppenanalysen für den Kombinationsendpunkt „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“ durchgeführt. Die Ergebnisse werden aus diesem Grund für den Kombinationsendpunkt „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“ dargestellt (siehe Tabelle 4-145).

**4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Klinisch relevante nicht schwere Blutung**

Tabelle 4-143: Endpunkt: Klinisch relevante nicht schwere Blutung - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Klinisch relevante nicht schwere Blutung</b>								
<b>Alle Patienten</b>	2676	103 (3,8)	2689	215 (8,0)	0,46 [0,36; 0,58]	0,48 [0,38; 0,60]	-0,04 [-0,05; -0,03]	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Indexereignis<sup>a</sup></b>								<b>0,0518</b>
LE (mit oder ohne TVT)	928	40 (4,3)	902	104 (11,5)	0,35 [0,24; 0,50]	0,37 [0,26; 0,53]	-0,07 [-0,10; -0,05]	
Nur TVT	1738	63 (3,6)	1773	111 (6,3)	0,56 [0,41; 0,77]	0,58 [0,43; 0,78]	-0,03 [-0,04; -0,01]	
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>								<b>0,5704</b>
Männer	1561	41 (2,6)	1591	96 (6,0)	0,42 [0,29; 0,61]	0,44 [0,31; 0,62]	-0,03 [-0,05; -0,02]	
Frauen	1115	62 (5,6)	1098	119 (10,8)	0,48 [0,35; 0,66]	0,51 [0,38; 0,69]	-0,05 [-0,07; -0,03]	
<b>Alter I<sup>b</sup></b>								<b>0,9088</b>
< 65 Jahre	1725	61 (3,5)	1753	125 (7,1)	0,48 [0,35; 0,65]	0,50 [0,37; 0,67]	-0,03 [-0,05; -0,02]	
65 - < 75 Jahre	553	22 (4,0)	566	51 (9,0)	0,41 [0,24; 0,68]	0,43 [0,27; 0,70]	-0,04 [-0,07; -0,02]	
≥ 75 Jahre	398	20 (5,0)	370	39 (10,5)	0,45 [0,25; 0,78]	0,47 [0,28; 0,80]	-0,05 [-0,08; -0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter II<sup>b</sup></b>								<b>0,9368</b>
< 75 Jahre	2278	83 (3,6)	2319	176 (7,6)	0,46 [0,35; 0,60]	0,48 [0,37; 0,62]	-0,04 [-0,05; -0,02]	
≥ 75 Jahre	398	20 (5,0)	370	39 (10,5)	0,45 [0,25; 0,78]	0,47 [0,28; 0,80]	-0,05 [-0,08; -0,01]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,7477</b>
Schwerwiegend oder moderat (≤ 30 oder > 30 - ≤ 50 mL/min)	175	14 (8,0)	163	21 (12,9)	0,60 [0,29; 1,22]	0,63 [0,33; 1,20]	-0,05 [-0,11; 0,02]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	22 (4,0)	544	48 (8,8)	0,43 [0,26; 0,73]	0,45 [0,28; 0,74]	-0,04 [-0,07; -0,01]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	57(3,3)	1756	127 (7,2)	0,44 [0,32; 0,60]	0,46 [0,34; 0,62]	-0,04 [-0,05; -0,02]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung II (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,8909</b>
Schwerwiegend (≤ 30 mL/min)	14	2 (14,3)	15	3 (20,0)	0,64 [0,10; 4,09]	0,68 [0,14; 3,25]	-0,07 [-0,35; 0,21]	
Moderat (> 30 - ≤ 50 mL/min)	161	12 (7,5)	148	18 (12,2)	0,59 [0,27; 1,28]	0,62 [0,31; 1,26]	-0,04 [-0,10; 0,03]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	22 (4,0)	544	48 (8,8)	0,43 [0,26; 0,73]	0,45 [0,28; 0,74]	-0,04 [-0,07; -0,01]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	57 (3,3)	1756	127 (7,2)	0,44 [0,32; 0,60]	0,46 [0,34; 0,62]	-0,04 [-0,05; -0,02]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Body Mass Index (BMI) I<sup>b</sup></b>								<b>0,8878</b>
≤ 28 kg/m <sup>2</sup>	1359	45 (3,3)	1356	96 (7,1)	0,45 [0,31; 0,64]	0,47 [0,33; 0,66]	-0,03 [-0,05; -0,02]	
> 28 - ≤ 33 kg/m <sup>2</sup>	779	32 (4,1)	799	63 (7,9)	0,50 [0,32; 0,77]	0,52 [0,34; 0,79]	-0,04 [-0,06; -0,01]	
> 33 kg/m <sup>2</sup>	523	25 (4,8)	515	54 (10,5)	0,42 [0,26; 0,69]	0,45 [0,28; 0,71]	-0,06 [-0,09; -0,02]	
<b>Body Mass Index (BMI) II<sup>b</sup></b>								<b>0,5423</b>
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	725	30 (4,1)	711	49 (6,9)	0,59 [0,37; 0,93]	0,60 [0,39; 0,94]	-0,03 [-0,05; -0,00]	
> 25 - ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	999	27 (2,7)	1029	72 (7,0)	0,36 [0,23; 0,57]	0,38 [0,25; 0,59]	-0,04 [-0,05; -0,02]	
> 30 - ≤ 35 kg/m <sup>2</sup>	575	29 (5,0)	587	57 (9,7)	0,49 [0,31; 0,78]	0,52 [0,34; 0,80]	-0,05 [-0,08; -0,02]	
> 35 kg/m <sup>2</sup>	362	16 (4,4)	343	35 (10,2)	0,40 [0,21; 0,73]	0,42 [0,24; 0,75]	-0,06 [-0,09; -0,02]	
<b>Gewicht<sup>b</sup></b>								<b>0,3780</b>
≤ 60 kg	230	11 (4,8)	243	21 (8,6)	0,53 [0,25; 1,12]	0,55 [0,27; 1,11]	-0,04 [-0,08; 0,01]	
> 60 - < 100 kg	1920	75 (3,9)	1924	145 (7,5)	0,50 [0,37; 0,66]	0,52 [0,39; 0,68]	-0,03 [-0,05; -0,02]	
≥ 100 kg	521	17 (3,3)	518	49 (9,5)	0,32 [0,18; 0,57]	0,35 [0,20; 0,59]	-0,06 [-0,09; -0,03]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ethnie<sup>b</sup></b>								<b>0,9827</b>
Weiß	2205	86 (3,9)	2229	176 (7,9)	0,47 [0,36; 0,61]	0,49 [0,38; 0,63]	-0,04 [-0,05; -0,02]	
Schwarz oder Afroamerikaner	106	6 (5,7)	98	10 (10,2)	0,55 [0,19; 1,55]	0,57 [0,22; 1,48]	-0,05 [-0,12; 0,03]	
Asiatisch	227	5 (2,2)	226	12 (5,3)	0,40 [0,14; 1,16]	0,42 [0,15; 1,16]	-0,03 [-0,06; 0,00]	
Andere	93	6 (6,5)	86	10 (11,6)	0,51 [0,18; 1,49]	0,54 [0,21; 1,44]	-0,05 [-0,14; 0,03]	
<b>Volkszugehörigkeit<sup>b,c</sup></b>								<b>0,1837</b>
Lateinamerikanisch	19	2 (10,5)	18	1 (5,6)	1,83 [0,18; 18,07]	1,83 [0,20; 16,30]	0,05 [-0,13; 0,23]	
Nicht latein- amerikanisch	363	23 (6,3)	376	60 (16,0)	0,36 [0,22; 0,59]	0,40 [0,25; 0,63]	-0,09 [-0,14; -0,05]	
<b>Geographische Region<sup>b</sup></b>								<b>0,3583</b>
Nordamerika	529	30 (5,7)	546	74 (13,6)	0,38 [0,25; 0,60]	0,42 [0,28; 0,63]	-0,08 [-0,11; -0,04]	
Lateinamerika	150	12 (8,0)	152	14 (9,2)	0,86 [0,38; 1,92]	0,87 [0,41; 1,82]	-0,01 [-0,08; 0,05]	
Europa/Mittlerer Osten/Afrika	1719	53 (3,1)	1704	106 (6,2)	0,47 [0,34; 0,66]	0,50 [0,36; 0,68]	-0,03 [-0,04; -0,01]	
Asien/Pazifischer Raum	278	8 (2,9)	287	21 (7,3)	0,38 [0,16; 0,86]	0,39 [0,18; 0,88]	-0,04 [-0,08; -0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Gebrechlichkeit<sup>b</sup></b>								<b>0,4711</b>
Ja	45	4 (8,9)	52	6 (11,5)	0,79 [0,21; 2,89]	0,80 [0,25; 2,56]	-0,04 [-0,16; 0,08]	
Sonstig	2631	99 (3,8)	2637	209 (7,9)	0,45 [0,35; 0,58]	0,47 [0,37; 0,60]	-0,04 [-0,05; -0,03]	
<b>Aktiver Krebs<sup>b</sup></b>								<b>0,6953</b>
Ja	87	9 (10,3)	80	14 (17,5)	0,55 [0,23; 1,36]	0,60 [0,28; 1,30]	-0,07 [-0,18; 0,03]	
Nein	2589	94 (3,6)	2609	201 (7,7)	0,45 [0,35; 0,58]	0,47 [0,37; 0,60]	-0,04 [-0,05; -0,02]	
<b>Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)<sup>b</sup></b>								<b>0,9405</b>
Studienzentren mit TTR < 1. Quartil (< 51,5%)	403	15 (3,7)	405	31 (7,7)	0,46 [0,24; 0,86]	0,48 [0,26; 0,87]	-0,04 [-0,07; -0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ 1. Quartil – Median (51,5 – 59,0%)	699	24 (3,4)	711	55 (7,7)	0,42 [0,26; 0,69]	0,45 [0,28; 0,71]	-0,04 [-0,06; -0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ Median - < 3. Quartil (59,1 – 68%)	962	37 (3,8)	971	71 (7,3)	0,50 [0,33; 0,76]	0,52 [0,36; 0,77]	-0,03 [-0,05; -0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ 3. Quartil (> 68%)	588	26 (4,4)	598	58 (9,7)	0,43 [0,27; 0,70]	0,46 [0,29; 0,71]	-0,05 [-0,08; -0,02]	



Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter, Gewicht und Serum-Kreatin-Kriterien<sup>b</sup></b>								<b>0,9851</b>
Mindestens ein Kriterium wird erfüllt	469	26 (5,5)	447	51 (11,4)	0,46 [0,28; 0,75]	0,49 [0,31; 0,77]	-0,05 [-0,09; -0,02]	
Kein Kriterium wird erfüllt	2207	77 (3,5)	2242	164 (7,3)	0,45 [0,34; 0,60]	0,47 [0,36; 0,62]	-0,04 [-0,05; -0,02]	
<b>Anatomisches Ausmaß der LE<sup>b</sup></b>								<b>0,1011</b>
Beschränkt (nicht mehr als ein Lungen- lappen mit 25% Perfusion- einschränkung)	79	8 (10,1)	88	9 (10,2)	0,95 [0,35; 2,62]	0,96 [0,39; 2,35]	-0,00 [-0,09; 0,09]	
Moderat (weder beschränkt noch erheblich)	391	18 (4,6)	394	49 (12,4)	0,34 [0,19; 0,60]	0,37 [0,22; 0,62]	-0,08 [-0,12; -0,04]	
Erheblich (≥ 2 Lungenlappen mit ≥ 50% Perfusion)	356	12 (3,4)	325	37 (11,4)	0,27 [0,14; 0,53]	0,30 [0,16; 0,56]	-0,08 [-0,12; -0,04]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der TVT<sup>b</sup></b>								<b>0,5515</b>
Niedriges Risiko (Blutgerinnsel nur in der Vena poplitea)	423	17 (4,0)	440	39 (8,9)	0,43 [0,24; 0,77]	0,45 [0,26; 0,79]	n.b.	
Moderates Risiko (weder niedriges noch hohes Risiko)	569	17 (3,0)	580	26 (4,5)	0,65 [0,35; 1,22]	0,66 [0,36; 1,21]	-0,02 [-0,04; 0,01]	
Hohes Risiko (Blutgerinnsel in der Vena iliaca oder der Vena femoralis)	746	29 (3,9)	750	46 (6,1)	0,62 [0,39; 1,00]	0,63 [0,40; 1,00]	-0,02 [-0,04; -0,00]	
<b>VTE Merkmal<sup>b</sup></b>								<b>0,7410</b>
Provoziert	270	13 (4,8)	268	24 (9,0)	0,51 [0,26; 1,02]	0,53 [0,28; 1,02]	-0,04 [-0,08; 0,01]	
Unprovoziert	2403	90 (3,7)	2418	191 (7,9)	0,45 [0,35; 0,58]	0,47 [0,37; 0,60]	-0,04 [-0,05; -0,03]	
Die Summe der für die einzelnen Subgruppenausprägungen ausgewerteten Studienteilnehmer stimmt aufgrund fehlender Informationen zum jeweiligen Subgruppenmerkmal nicht mit der Gesamtzahl der betrachteten Studienteilnehmer überein.								
<sup>1</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert.								
<sup>a</sup> Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung.								
<sup>b</sup> A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse.								
<sup>c</sup> Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA.								
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus. LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie; n.b. = nicht bestimmbar.								

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

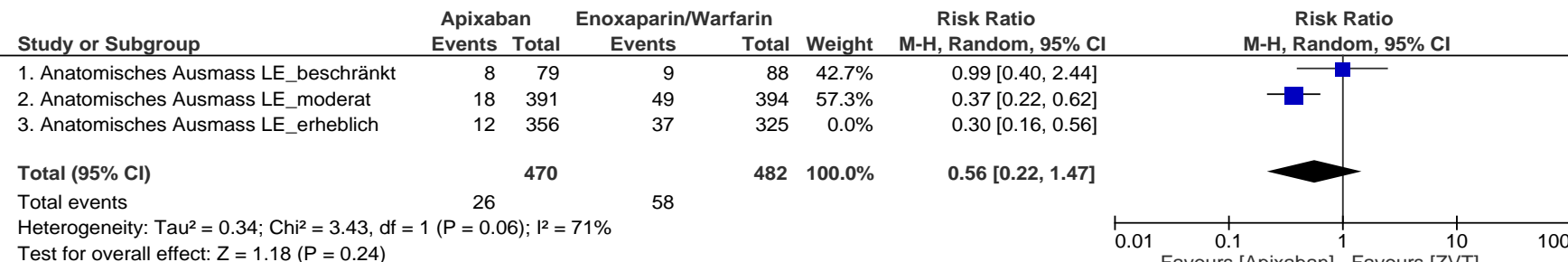
Fazit Endpunkt: „Klinisch relevante nicht schwere Blutung“

Bei den Subgruppenanalysen nach „Indexereignis“, „Volkszugehörigkeit“ und „Anatomisches Ausmaß der LE“ lagen die p-Werte des Interaktionsterms bei  $< 0,2$  und gaben damit einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin und dem Subgruppenmerkmal.

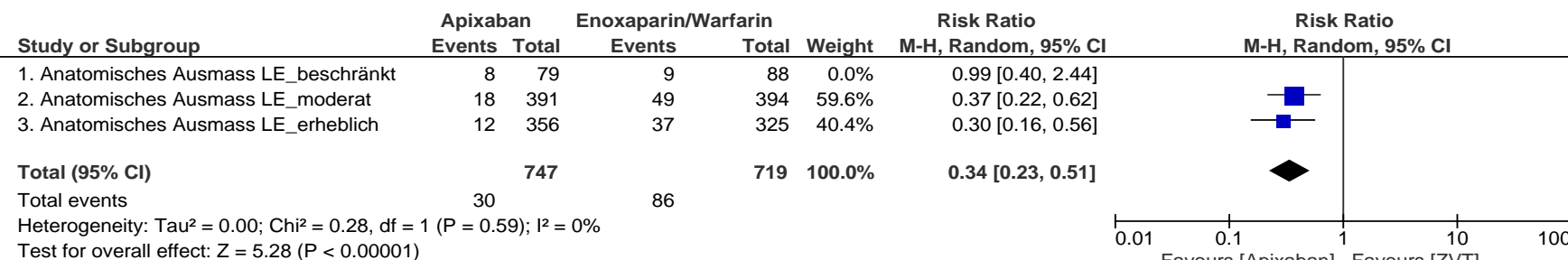
Für die Subgruppenanalyse nach „Indexereignis“, bei dem nur zwei Ausprägungen vorlagen, zeigte Apixaban in jeder einzelnen Ausprägung ein deutlich geringeres Risiko als der ZVT Enoxaparin/Warfarin. Die Effektrichtungen blieben über die Subgruppen gleich und konsistent wie in der Gesamtpopulation. Für die Subgruppenanalysen nach „Volkszugehörigkeit“ liegt die Effektrichtung bei Patienten mit lateinamerikanischer Volkszugehörigkeit anders als bei Patienten mit nicht lateinamerikanischer Volkszugehörigkeit. Dabei ist es zu berücksichtigen, dass die Fallzahl bei Patienten mit lateinamerikanischer Volkszugehörigkeit sowohl unter Apixaban als auch unter Enoxaparin/Warfarin sehr gering ist (2 / 19 vs. 1 / 18). Dadurch vergrößert sich das Konfidenzintervall des geschätzten Effekts und erhöht sich die Unsicherheit des geschätzten Effekts. Bei Patienten mit nicht lateinamerikanischer Volkszugehörigkeit zeigte Apixaban ein deutlich geringeres Risiko als der ZVT Enoxaparin/Warfarin. Für die restlichen Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikation. Für das Subgruppenmerkmal „Anatomisches Ausmaß der LE“, bei dem ein zum Niveau  $\alpha = 0,2$  signifikanter Interaktionsterm und mehr als zwei Subgruppenausprägungen vorlagen, wurden paarweise Heterogenitätstests durchgeführt, um homogene Subgruppenausprägungen zu poolen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse im Rahmen der paarweisen Vergleiche dargestellt.

**Anatomisches Ausmaß der LE beschränkt vs. moderat:**



**Anatomisches Ausmaß der LE moderat vs. erheblich:**



**Anatomisches Ausmaß der LE beschränkt vs. erheblich:**

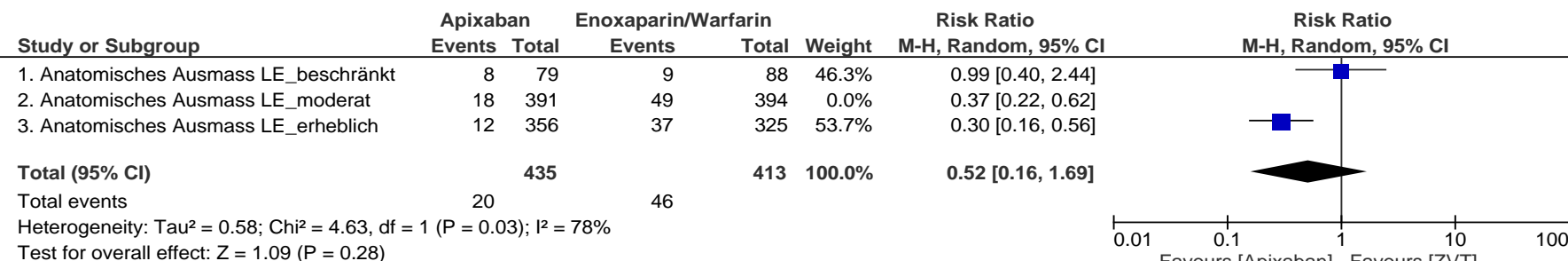


Abbildung 40: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Klinisch relevante nicht schwere Blutung“

In Abbildung 40 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ veranschaulicht. Die Effekte der Ausprägungen „Ausmaß moderat“ (*moderate*) und „Ausmaß erheblich“ (*extensive*) sind homogen und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich die folgenden Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal „Anatomisches Ausmaß der LE“: Beschränktes (*limited*) Ausmaß und moderates bis erhebliches (*moderate to extensive*) Ausmaß (gepoolt).

**Nach dem Poolen:**

**Anatomisches Ausmaß der LE beschränkt vs. moderat bis erheblich:**

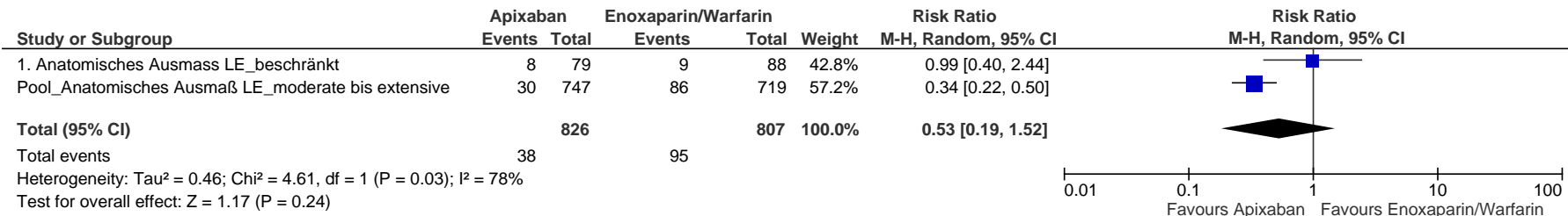


Abbildung 41: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Klinisch relevante nicht schwere Blutung“

In Abbildung 41 wird das Ergebnis der gepoolten Subgruppenanalyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ veranschaulicht. Die Effekte in den Ausprägungen sind heterogen, wobei Patienten mit dem LE Ausmaß moderat bis erheblich (*moderate to extensive*) (gepoolte Kategorie) ein signifikant geringeres Risiko für ein Event aufweisen als unter der ZVT (RR=0,35; 95%-KI: [0,18; 0,69]) und für Patienten mit einer LE, deren anatomisches Ausmaß beschränkt (*limited*) ist, weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

**4.3.1.3.2.11 Subgruppenanalysen – RCT – Kombinationsendpunkt: Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung**

Tabelle 4-144: Kombinationsendpunkt: Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Kombinationsendpunkt: Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung</b>								
<b>Alle Patienten</b>	2676	115 (4,3)	2689	261 (9,7)	0,42 [0,33; 0,52]	0,44 [0,36; 0,55]	-0,05 [-0,06; -0,04]	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Indexereignis<sup>a</sup></b>								<b>0,0146</b>
LE (mit oder ohne TVT)	928	43 (4,6)	902	127 (14,1)	0,30 [0,21; 0,42]	0,33 [0,24; 0,46]	-0,09 [-0,12; -0,07]	
Nur TVT	1738	72 (4,1)	1773	134 (7,6)	0,53 [0,39; 0,71]	0,55 [0,41; 0,72]	-0,03 [-0,05; -0,02]	
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>								<b>0,7579</b>
Männer	1561	49 (3,1)	1591	120 (7,5)	0,40 [0,28; 0,56]	0,42 [0,30; 0,58]	-0,04 [-0,06; -0,03]	
Frauen	1115	66 (5,9)	1098	141 (12,8)	0,43 [0,31; 0,58]	0,46 [0,35; 0,61]	-0,07 [-0,09; -0,04]	
<b>Alter I<sup>b</sup></b>								<b>0,8782</b>
< 65 Jahre	1725	65 (3,8)	1753	145 (8,3)	0,43 [0,32; 0,59]	0,46 [0,34; 0,61]	-0,04 [-0,06; -0,03]	
65 - < 75 Jahre	553	26 (4,7)	566	62 (11,0)	0,39 [0,25; 0,63]	0,42 [0,27; 0,66]	-0,06 [-0,09; -0,03]	
≥ 75 Jahre	398	24 (6,0)	370	54 (14,6)	0,37 [0,23; 0,62]	0,41 [0,26; 0,65]	-0,07 [-0,12; -0,03]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter II<sup>b</sup></b>								<b>0,6686</b>
< 75 Jahre	2278	91 (4,0)	2319	207 (8,9)	0,42 [0,33; 0,54]	0,45 [0,35; 0,57]	-0,05 [-0,06; -0,03]	
≥ 75 Jahre	398	24 (6,0)	370	54 (14,6)	0,37 [0,23; 0,62]	0,41 [0,26; 0,65]	-0,07 [-0,12; -0,03]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,6689</b>
Schwerwiegend oder moderat (≤ 30 oder > 30 - ≤ 50 mL/min)	175	18 (10,3)	163	29 (17,8)	0,54 [0,29; 1,02]	0,59 [0,34; 1,02]	-0,06 [-0,14; 0,01]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	27 (4,9)	544	58 (10,7)	0,43 [0,27; 0,70]	0,46 [0,30; 0,72]	-0,05 [-0,09; -0,02]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	60 (3,5)	1756	150 (8,5)	0,38 [0,28; 0,52]	0,41 [0,30; 0,54]	-0,05 [-0,06; -0,03]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung II (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,7723</b>
Schwerwiegend (≤ 30 mL/min)	14	4 (28,6)	15	5 (33,3)	0,79 [0,16; 3,89]	0,85 [0,28; 2,58]	-0,05 [-0,39; 0,29]	
Moderat (> 30 - ≤ 50 mL/min)	161	14 (8,7)	148	24 (16,2)	0,50 [0,25; 1,02]	0,55 [0,29; 1,02]	-0,06 [-0,13; 0,01]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	27 (4,9)	544	58 (10,7)	0,43 [0,27; 0,70]	0,46 [0,30; 0,72]	-0,05 [-0,09; -0,02]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	60 (3,5)	1756	150 (8,5)	0,38 [0,28; 0,52]	0,41 [0,30; 0,54]	-0,05 [-0,06; -0,03]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Body Mass Index (BMI) I<sup>b</sup></b>								<b>0,6787</b>
≤ 28 kg/m <sup>2</sup>	1359	53 (3,9)	1356	118 (8,7)	0,42 [0,30;0,59]	0,45 [0,33; 0,61]	-0,04 [-0,06; -0,02]	
> 28 - ≤ 33 kg/m <sup>2</sup>	779	35 (4,5)	799	74 (9,3)	0,46 [0,30; 0,70]	0,48 [0,33; 0,72]	-0,04 [-0,07;-0,02]	
> 33 kg/m <sup>2</sup>	523	26 (5,0)	515	67 (13,0)	0,34 [0,21; 0,55]	0,38 [0,24; 0,58]	-0,08 [-0,11; -0,05]	
<b>Body Mass Index (BMI) II<sup>b</sup></b>								<b>0,3995</b>
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	725	35 (4,8)	711	60 (8,4)	0,55 [0,36; 0,85]	0,58 [0,38; 0,86]	-0,03 [-0,06; -0,01]	
> 25 - ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	999	33 (3,3)	1029	89 (8,6)	0,36 [0,24; 0,54]	0,38 [0,26; 0,56]	-0,05 [-0,07; -0,03]	
> 30 - ≤ 35 kg/m <sup>2</sup>	575	29 (5,0)	587	64 (10,9)	0,43 [0,28; 0,68]	0,46 [0,30; 0,71]	-0,06 [-0,09; -0,03]	
> 35 kg/m <sup>2</sup>	362	17 (4,7)	343	46 (13,4)	0,31 [0,17; 0,55]	0,34 [0,20; 0,59]	-0,09 [-0,13; -0,04]	
<b>Gewicht<sup>b</sup></b>								<b>0,2092</b>
≤ 60 kg	230	12 (5,2)	243	27 (11,1)	0,44 [0,22; 0,88]	0,46 [0,24; 0,89]	-0,06 [-0,11; -0,01]	
> 60 - < 100 kg	1920	86 (4,5)	1924	176 (9,1)	0,46 [0,35; 0,60]	0,49 [0,38; 0,63]	-0,04 [-0,06; -0,03]	
≥ 100 kg	521	17 (3,3)	518	58 (11,2)	0,27 [0,15; 0,47]	0,29 [0,17; 0,49]	-0,08 [-0,11; -0,05]	



Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ethnie<sup>b</sup></b>								<b>0,9961</b>
Weiß	2205	95 (4,3)	2229	210 (9,4)	0,43 [0,34; 0,55]	0,46 [0,36; 0,58]	-0,05 [-0,06; -0,03]	
Schwarz oder Afroamerikaner	106	6 (5,7)	98	12 (12,2)	0,45 [0,16; 1,22]	0,48 [0,19; 1,20]	-0,07 [-0,15; 0,01]	
Asiatisch	227	7 (3,1)	226	15 (6,6)	0,45 [0,18; 1,12]	0,46 [0,19; 1,12]	-0,03 [-0,07; 0,00]	
Andere	93	7 (7,5)	86	15 (17,4)	0,38 [0,15; 0,98]	0,42 [0,18; 0,99]	-0,10 [-0,19; 0,00]	
<b>Volkszugehörigkeit<sup>b,c</sup></b>								<b>0,3873</b>
Lateinamerikanisch	19	2 (10,5)	18	2 (11,1)	0,99 [0,13; 7,35]	0,99 [0,17; 5,91]	-0,00 [-0,21; 0,21]	
Nicht latein- amerikanisch	363	25 (6,9)	376	63 (16,8)	0,37 [0,23; 0,60]	0,41 [0,26; 0,64]	-0,10 [-0,14; -0,05]	
<b>Geographische Region<sup>b</sup></b>								<b>0,2580</b>
Nordamerika	529	34 (6,4)	546	82 (15,0)	0,39 [0,26; 0,59]	0,43 [0,29; 0,63]	-0,08 [-0,12; -0,05]	
Lateinamerika	150	14 (9,3)	152	16 (10,5)	0,87 [0,41; 1,85]	0,88 [0,45; 1,74]	-0,01 [-0,08; 0,06]	
Europa/Mittlerer Osten/Afrika	1719	57 (3,3)	1704	139 (8,2)	0,38 [0,28; 0,52]	0,40 [0,30; 0,54]	-0,04 [-0,06; -0,03]	
Asien/Pazifischer Raum	278	10 (3,6)	287	24 (8,4)	0,41 [0,19; 0,88]	0,43 [0,21; 0,89]	-0,05 [-0,09; -0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Gebrechlichkeit<sup>b</sup></b>								<b>0,2462</b>
Ja	45	7 (15,6)	52	10 (19,2)	0,81 [0,28; 2,38]	0,84 [0,35; 2,05]	-0,02 [-0,17; 0,12]	
Sonstig	2631	108 (4,1)	2637	251 (9,5)	0,40 [0,32; 0,51]	0,43 [0,35; 0,53]	-0,05 [-0,06; -0,04]	
<b>Aktiver Krebs<sup>b</sup></b>								<b>0,6439</b>
Ja	87	11 (12,6)	80	18 (22,5)	0,50 [0,22; 1,14]	0,57 [0,29; 1,12]	-0,10 [-0,21; 0,02]	
Nein	2589	104 (4,0)	2609	243 (9,3)	0,41 [0,32; 0,51]	0,43 [0,34; 0,54]	-0,05 [-0,06; -0,04]	
<b>Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)<sup>b</sup></b>								<b>0,8987</b>
Studienzentren mit TTR < 1. Quartil (< 51,5%)	403	19 (4,7)	405	38 (9,4)	0,47 [0,26; 0,83]	0,50 [0,29; 0,84]	-0,04 [-0,08; -0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ 1. Quartil – Median (51,5 – 59,0%)	699	26 (3,7)	711	67 (9,4)	0,37 [0,23; 0,59]	0,40 [0,26; 0,62]	-0,05 [-0,07; -0,03]	
Studienzentren mit TTR ≥ Median - < 3. Quartil (59,1 – 68%)	962	41 (4,3)	971	89 (9,2)	0,44 [0,30; 0,64]	0,46 [0,32; 0,66]	-0,05 [-0,07; -0,02]	
Studienzentren mit TTR ≥ 3. Quartil (> 68%)	588	28 (4,8)	598	67 (11,2)	0,40 [0,25; 0,63]	0,43 [0,28; 0,65]	-0,06 [-0,09; -0,03]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter, Gewicht und Serum-Kreatin-Kriterien<sup>b</sup></b>								<b>0,6788</b>
Mindestens ein Kriterium wird erfüllt	469	30 (6,4)	447	68 (15,2)	0,38 [0,24; 0,60]	0,42 [0,28; 0,63]	-0,08 [-0,12; -0,04]	
Kein Kriterium wird erfüllt	2207	85 (3,9)	2242	193 (8,6)	0,42 [0,33; 0,55]	0,45 [0,35; 0,57]	-0,04 [-0,06; -0,03]	
<b>Anatomisches Ausmaß der LE<sup>b</sup></b>								<b>0,0785</b>
Beschränkt (nicht mehr als ein Lungenlappen mit 25% Perfusionseinschränkung)	79	9 (11,4)	88	12 (13,6)	0,77 [0,30; 1,96]	0,80 [0,35; 1,80]	-0,03 [-0,13; 0,07]	
Moderat (weder beschränkt noch erheblich)	391	18 (4,6)	394	55 (14,0)	0,30 [0,17; 0,52]	0,33 [0,20; 0,55]	-0,09 [-0,13; -0,05]	
Erheblich (≥ 2 Lungenlappen mit ≥ 50% Perfusion)	356	14 (3,9)	325	49 (15,1)	0,23 [0,13; 0,43]	0,26 [0,15; 0,46]	-0,11 [-0,16; -0,07]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der TVT<sup>b</sup></b>								<b>0,4411</b>
Niedriges Risiko (Blutgerinnsel nur in der Vena poplitea)	423	19 (4,5)	440	45 (10,2)	0,41 [0,24; 0,71]	0,44 [0,26; 0,74]	n.b.	
Moderates Risiko (weder niedriges noch hohes Risiko)	569	22 (3,9)	580	32 (5,5)	0,68 [0,39; 1,19]	0,70 [0,41; 1,18]	-0,02 [-0,04; 0,01]	
Hohes Risiko (Blutgerinnsel in der Vena iliaca oder der Vena femoralis)	746	31 (4,2)	750	57 (7,6)	0,53 [0,34; 0,83]	0,55 [0,36; 0,84]	-0,03 [-0,06; -0,01]	
<b>VTE Merkmal<sup>b</sup></b>								<b>0,6336</b>
Provoziert	270	16 (5,9)	268	31 (11,6)	0,48 [0,26; 0,89]	0,51 [0,29; 0,90]	-0,04 [-0,09; 0,00]	
Unprovoziert	2403	99 (4,1)	2418	230 (9,5)	0,41 [0,32; 0,52]	0,43 [0,34; 0,54]	-0,05 [-0,06; -0,04]	
Die Summe der für die einzelnen Subgruppenausprägungen ausgewerteten Studienteilnehmer stimmt aufgrund fehlender Informationen zum jeweiligen Subgruppenmerkmal nicht mit der Gesamtzahl der betrachteten Studienteilnehmer überein.								
<sup>1</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert.								
<sup>a</sup> Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung.								
<sup>b</sup> A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse.								
<sup>c</sup> Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA.								
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus. LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie; n.b. = nicht bestimmbar.								

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Fazit Kombinationsendpunkt: „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“

Bei den Subgruppenanalysen nach „Indexereignis“ und „Anatomisches Ausmaß der LE“ lagen die p-Werte des Interaktionsterms bei  $< 0,2$  und gaben damit einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin und dem Subgruppenmerkmal. Für die restlichen Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikation. Für „Volkszugehörigkeit“ ist zu berücksichtigen, dass die Information zu diesem Subgruppenmerkmal für den größten Teil der Studienteilnehmer nicht verfügbar ist.

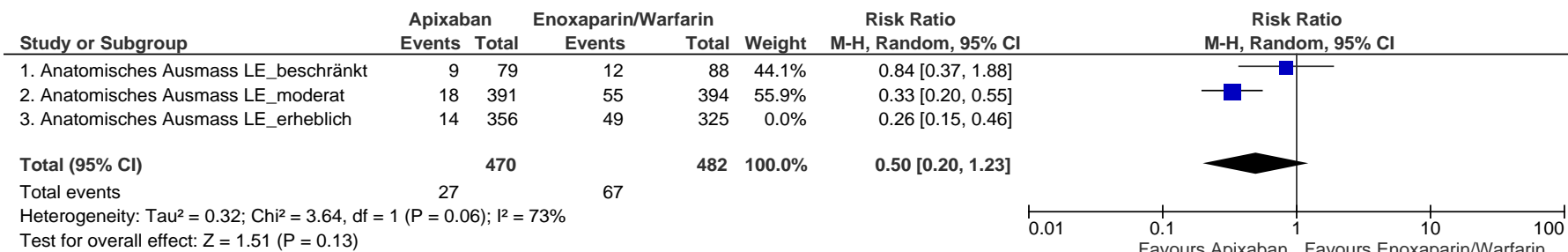
Für die Subgruppenanalysen nach „Indexereignis“, bei dem nur zwei Ausprägungen vorlagen, zeigte Apixaban in jeder einzelnen Ausprägung ein deutlich geringeres Risiko als der ZVT Enoxaparin/Warfarin. Die Effektrichtungen blieben über die Subgruppen gleich und konsistent wie in der Gesamtpopulation.

Für das Subgruppenmerkmal „Anatomisches Ausmaß der LE“, bei dem ein zum Niveau  $\alpha = 0,2$  signifikanter Interaktionsterm und mehr als zwei Subgruppenausprägungen vorlagen, wurden paarweise Heterogenitätstests durchgeführt, um homogene Subgruppenausprägungen zu poolen.

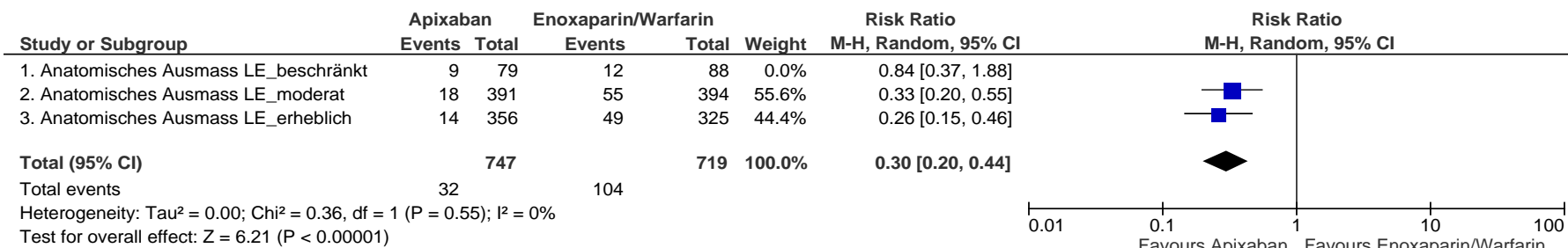
Im Folgenden werden die Ergebnisse im Rahmen der paarweisen Vergleiche dargestellt.

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

**Anatomisches Ausmaß der LE beschränkt vs. moderat:**



**Anatomisches Ausmaß der LE moderat vs. erheblich:**



**Anatomisches Ausmaß der LE beschränkt vs. erheblich:**

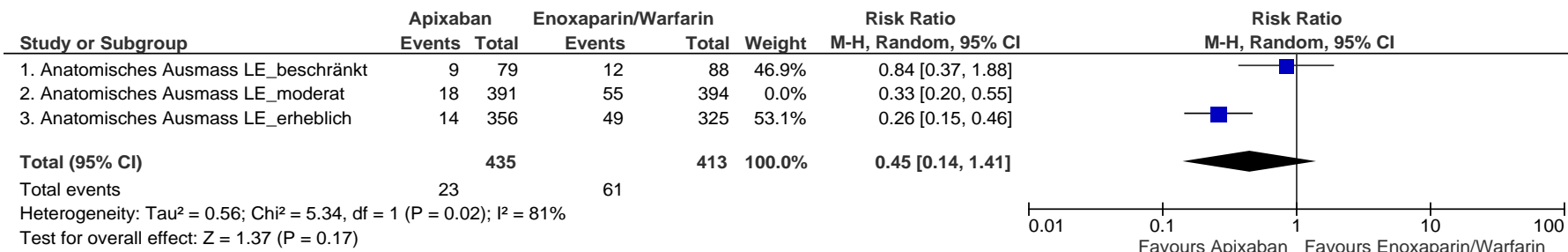


Abbildung 42: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“

In Abbildung 42 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ veranschaulicht. Die Effekte der Ausprägungen „Ausmaß moderat“ (*moderate*) und „Ausmaß erheblich“ (*extensive*) sind homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich die folgenden Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal „Anatomisches Ausmaß der LE“: Beschränktes (*limited*) Ausmaß und moderates bis erhebliches (*moderate to extensive*) Ausmaß (gepoolt).

**Nach dem Poolen:**

**Anatomisches Ausmaß der LE beschränkt vs. moderat bis erheblich:**

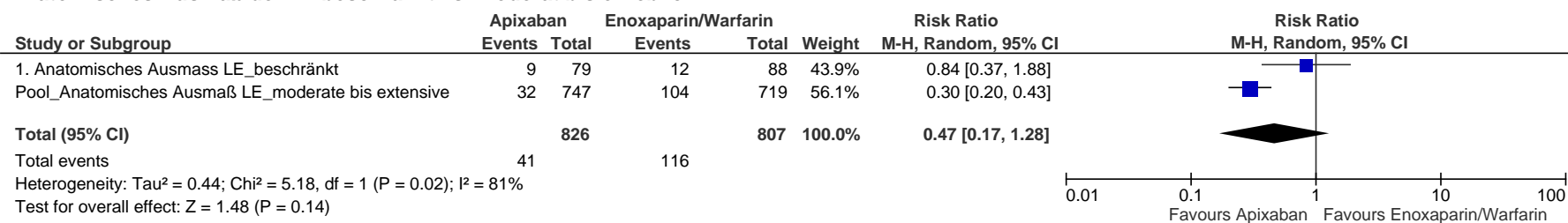


Abbildung 43: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“

In Abbildung 43 wird das Ergebnis der gepoolten Subgruppenanalyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden Ausprägungen sind heterogen, wobei Patienten mit dem LE Ausmaß moderat bis erheblich (*moderate to extensive*) (gepoolte Ausprägung) ein signifikant geringeres Risiko für ein Event aufweisen als unter der ZVT (RR=0,30; 95%-KI: [0,20; 0,43]) und für Patienten mit einer LE, deren anatomisches Ausmaß beschränkt (*limited*) ist, weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

Anschließend werden die Ergebnisse der a priori definierten Subgruppenanalysen für die AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie deskriptiv dargestellt<sup>21</sup>.

---

<sup>21</sup>Die Subgruppenanalyse wurde a priori für den Endpunkt „Schwere Blutung“ in der AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie geplant. Aufgrund der geringen Anzahl werden die Subgruppenanalysen für den Kombinationsendpunkt „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“ durchgeführt. Die Ergebnisse werden aus diesem Grund für den Kombinationsendpunkt „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“ dargestellt



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

Tabelle 4-145: Kombinationsendpunkt: Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>			
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	RD <sup>2</sup> [95%-KI]	Interaktionstest (p-Wert)	
<b>Kombinationsendpunkt: Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung</b>										
<b>Indexereignis<sup>a</sup></b>									<b>0,7143</b>	
LE (mit oder ohne TVT)	296	12 (4,1)	286	15 (5,2)	275	7 (2,6)	1,59 [0,64; 3,99]	0,02 [-0,01; 0,04]		
							2,06 [0,85; 4,98]	0,03 [-0,00; 0,06]		
Nur TVT	544	15 (2,8)	525	20 (3,8)	551	15 (2,7)	1,01 [0,50; 2,05]	0,00 [-0,02; 0,02]		
							1,40 [0,72; 2,70]	0,01 [-0,01; 0,03]		

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>		Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	RD <sup>2</sup> [95%-KI]	
<b>Geographische Region<sup>a</sup></b>									<b>n.b.</b>
Nordamerika	110	6 (5,5)	90	11 (12,2)	110	6 (5,5)	1,00 [0,33; 3,01]	0,00 [-0,06; 0,06]	
							2,21 [0,85; 5,80]	0,05 [-0,02; 0,13]	
Lateinamerika	50	4 (8,0)	52	4 (7,7)	60	4 (6,7)	1,19 [0,32; 4,47]	0,01 [-0,09; 0,11]	
							1,07 [0,28; 4,01]	n.b.	
Europa/Mittlerer Osten/ Afrika	612	17 (2,8)	607	20 (3,3)	589	10 (1,7)	1,63 [0,75; 3,54]	0,01 [-0,01; 0,03]	
							1,91 [0,89; 4,08]	0,01 [-0,01; 0,03]	
Asien/Pazifischer Raum	68	0 (0,0)	62	0 (0,0)	67	2 (3,0)	0,00 [n.b.; n.b.]	-0,03 [-0,07; 0,01]	
							0,00 [n.b.; n.b.]	-0,03 [-0,07; 0,01]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>		Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	RD <sup>2</sup> [95%-KI]	
<b>Alter<sup>a</sup></b>									<b>0,3094</b>
< 65 Jahre	565	11 (2,0)	549	21 (3,8)	546	13 (2,4)	0,82 [0,37; 1,82]	-0,00 [-0,02; 0,01]	
							1,60 [0,80; 3,18]	0,01 [-0,01; 0,03]	
≥ 65 - < 75 Jahre	164	9 (5,5)	154	9 (5,8)	171	8 (4,7)	1,18 [0,47; 2,96]	0,01 [-0,04; 0,06]	
							1,24 [0,49; 3,12]	0,01 [-0,04; 0,06]	
≥ 75 Jahre	111	7 (6,3)	108	5 (4,6)	109	1 (0,9)	6,36 [0,84; 48,02]	0,05 [0,00; 0,10]	
							4,63 [0,58; 36,72]	0,04 [-0,01; 0,08]	
<b>Geschlecht<sup>a</sup></b>									<b>0,0999</b>
Männer	487	16 (3,3)	468	15 (3,2)	467	6 (1,3)	2,44 [0,97; 6,12]	0,02 [0,00; 0,04]	
							2,42 [0,95; 6,13]	0,02 [0,00; 0,04]	
Frauen	353	11 (3,1)	343	20 (5,8)	359	16 (4,5)	0,70 [0,33; 1,48]	-0,01 [-0,04; 0,02]	
							1,32 [0,69; 2,50]	0,02 [-0,01; 0,05]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>		
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	RD <sup>2</sup> [95%-KI]	Interaktionstest (p-Wert)
<b>Ethnie<sup>a</sup></b>									<b>n.b.</b>
Weiß	719	24 (3,3)	692	32 (4,6)	702	17 (2,4)	1,37 [0,74; 2,53]	0,01 [-0,01; 0,03]	
							1,90 [1,07; 3,40]	0,02 [0,00; 0,04]	
Schwarz oder Afroamerikaner	23	0 (0,0)	26	0 (0,0)	29	1 (3,5)	0,00 [n.b.; n.b.]	n.b.	
							0,00 [n.b.; n.b.]	n.b.	
Asiatisch	41	0 (0,0)	39	0 (0,0)	38	1 (2,6)	0,00 [n.b.; n.b.]	n.b.	
							0,00 [n.b.; n.b.]	n.b.	
Andere	31	3 (9,7)	27	3 (11,1)	27	2 (7,4)	1,42 [0,25; 8,09]	0,03 [-0,11; 0,17]	
							1,48 [0,28; 7,75]	0,04 [-0,12; 0,20]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>		Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	RD <sup>2</sup> [95%-KI]	
<b>Volkszugehörigkeit<sup>a,b</sup></b>									<b>n.b.</b>
Lateinamerikanisch	9	1 (11,1)	8	0 (0,0)	4	0 (0,0)	n.b.	n.b.	
							n.b.	n.b.	
Nicht latein- amerikanisch	79	5 (6,3)	65	8 (12,3)	91	5 (5,5)	1,14 [0,34; 3,80]	0,01 [-0,06; 0,08]	
							2,24 [0,77; 6,56]	0,04 [-0,04; 0,13]	
<b>Gewicht<sup>a</sup></b>									<b>0,3482</b>
≤ 60 kg	58	3 (5,2)	58	7 (12,1)	47	1 (2,1)	2,42 [0,23; 25,09]	0,03 [-0,04; 0,10]	
							5,79 [0,73; 45,99]	0,10 [0,01; 0,19]	
> 60 kg	780	24 (3,1)	750	28 (3,7)	776	20 (2,6)	1,19 [0,66; 2,14]	0,00 [-0,01; 0,02]	
							1,44 [0,82; 2,54]	0,01 [-0,01; 0,03]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>		
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	RD <sup>2</sup> [95%-KI]	Interaktionstest (p-Wert)
<b>Body Mass Index (BMI)<sup>a</sup></b>									<b>0,3316</b>
≤ 28 kg/m <sup>2</sup>	406	13 (3,2)	378	18 (4,8)	388	5 (1,3)	2,47 [0,88; 6,95]	0,02 [-0,00; 0,04]	
							3,69 [1,36; 9,97]	0,03 [0,01; 0,06]	
> 28 - ≤ 33 kg/m <sup>2</sup>	266	7 (2,6)	263	8 (3,0)	271	7 (2,6)	1,02 [0,36; 2,87]	0,00 [-0,03; 0,03]	
							1,18 [0,43; 3,21]	0,00 [-0,03; 0,03]	
> 33 kg/m <sup>2</sup>	165	7 (4,2)	165	9 (5,5)	160	9 (5,6)	0,76 [0,29; 1,98]	-0,01 [-0,06; 0,03]	
							0,96 [0,39; 2,37]	-0,01 [-0,05; 0,04]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>		
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	RD <sup>2</sup> [95%-KI]	Interaktionstest (p-Wert)
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>a</sup></b>									<b>0,6182</b>
Schwerwiegend oder moderat (≤ 30 oder > 30 - ≤ 50 mL/min)	48	4 (8,3)	43	6 (14,0)	46	2 (4,4)	2,12	0,05	
							[0,40; 11,30]	[-0,05; 0,14]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	174	7 (4,0)	168	7 (4,2)	193	3 (1,6)	2,46	0,02	
							[0,65; 9,33]	[-0,01; 0,05]	
Normal (> 80 mL/min)	595	16 (2,7)	579	22 (3,8)	564	16 (2,8)	0,95	-0,00	
							[0,48; 1,88]	[-0,02; 0,02]	
							1,33	0,01	
							[0,70; 2,51]	[-0,01; 0,03]	
<sup>1</sup> Dargestellt sind Apixaban 2,5 mg vs. Placebo (obere Werte) und Apixaban 5 mg vs. Placebo (untere Werte). <sup>2</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert. <sup>a</sup> A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse. <sup>b</sup> Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA. LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie; n.b. = nicht bestimmbar.									

Quellen: (Pfizer 2013b)

**4.3.1.3.2.12 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Kleinere Blutung**

Tabelle 4-146: Endpunkt: Kleinere Blutung - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Kleinere Blutung</b>								
<b>Alle Patienten</b>	2676	313 (11,7)	2689	505 (18,8)	0,56 [0,48; 0,65]	0,62 [0,54; 0,70]	-0,07 [-0,08; -0,05]	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Indexereignis<sup>a</sup></b>								
LE (mit oder ohne TVT)	928	157 (16,9)	902	251 (27,8)	0,53 [0,42; 0,66]	0,61 [0,51; 0,73]	-0,11 [-0,15; -0,07]	<b>0,5047</b>
Nur TVT	1738	154 (8,9)	1773	252 (14,2)	0,59 [0,47; 0,73]	0,62 [0,52; 0,75]	-0,05 [-0,07; -0,03]	
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>								
Männer	1561	156 (10,0)	1591	272 (17,1)	0,53 [0,43; 0,66]	0,59 [0,49; 0,70]	-0,06 [-0,08; -0,04]	<b>0,4342</b>
Frauen	1115	157 (14,1)	1098	233 (21,2)	0,59 [0,47; 0,74]	0,65 [0,54; 0,79]	-0,07 [-0,10; -0,04]	
<b>Alter I<sup>b</sup></b>								
< 65 Jahre	1725	191 (11,1)	1753	333 (19,0)	0,52 [0,43; 0,63]	0,58 [0,50; 0,69]	-0,07 [-0,09; -0,05]	<b>0,4476</b>
65 - < 75 Jahre	553	63 (11,4)	566	96 (17,0)	0,61 [0,43; 0,86]	0,66 [0,49; 0,88]	-0,05 [-0,09; -0,01]	
≥ 75 Jahre	398	59 (14,8)	370	76 (20,5)	0,66 [0,46; 0,97]	0,72 [0,53; 0,98]	-0,06 [-0,11; -0,00]	



Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter II<sup>b</sup></b>								<b>0,3463</b>
< 75 Jahre	2278	254 (11,2)	2319	429 (18,5)	0,54 [0,46; 0,64]	0,60 [0,52; 0,69]	-0,07 [-0,09; -0,05]	
≥ 75 Jahre	398	59 (14,8)	370	76 (20,5)	0,66 [0,46; 0,97]	0,72 [0,53; 0,98]	-0,06 [-0,11; -0,00]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,4823</b>
Schwerwiegend oder moderat (≤ 30 oder > 30 - ≤ 50 mL/min)	175	24 (13,7)	163	33 (20,2)	0,64 [0,36; 1,14]	0,69 [0,43; 1,12]	-0,06 [-0,14; 0,02]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	70 (12,8)	544	101 (18,6)	0,64 [0,46; 0,89]	0,69 [0,52; 0,91]	-0,06 [-0,10; -0,02]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	185 (10,8)	1756	333 (19,0)	0,50 [0,41; 0,61]	0,56 [0,48; 0,66]	-0,07 [-0,09; -0,05]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung II (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,4673</b>
Schwerwiegend (≤ 30 mL/min)	14	2 (14,3)	15	1 (6,7)	2,16 [0,20; 23,77]	2,04 [0,24; 17,68]	0,08 [-0,16; 0,31]	
Moderat (> 30 - ≤ 50 mL/min)	161	22 (13,7)	148	32 (21,6)	0,58 [0,32; 1,06]	0,64 [0,39; 1,05]	-0,08 [-0,16; 0,01]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	70 (12,8)	544	101 (18,6)	0,64 [0,46; 0,89]	0,69 [0,52; 0,91]	-0,06 [-0,10; -0,02]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	185 (10,8)	1756	333 (19,0)	0,50 [0,41; 0,61]	0,56 [0,48; 0,66]	-0,07 [-0,09; -0,05]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Body Mass Index (BMI) I<sup>b</sup></b>								<b>0,8003</b>
≤ 28 kg/m <sup>2</sup>	1359	137 (10,1)	1356	234 (17,3)	0,53 [0,42; 0,67]	0,58 [0,48; 0,71]	-0,06 [-0,09; -0,04]	
> 28 - ≤ 33 kg/m <sup>2</sup>	779	89 (11,4)	799	140 (17,5)	0,60 [0,45; 0,80]	0,65 [0,51; 0,83]	-0,05 [-0,09; -0,02]	
> 33 kg/m <sup>2</sup>	523	86 (16,4)	515	131 (25,4)	0,55 [0,40; 0,75]	0,63 [0,49; 0,80]	-0,10 [-0,14; -0,05]	
<b>Body Mass Index (BMI) II<sup>b</sup></b>								<b>0,6973</b>
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	725	71 (9,8)	711	126 (17,7)	0,50 [0,37; 0,69]	0,56 [0,43; 0,73]	-0,08 [-0,11; -0,04]	
> 25 - ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	999	113 (11,3)	1029	176 (17,1)	0,61 [0,47; 0,78]	0,65 [0,53; 0,81]	-0,05 [-0,08; -0,02]	
> 30 - ≤ 35 kg/m <sup>2</sup>	575	64 (11,1)	587	114 (19,4)	0,51 [0,37; 0,71]	0,57 [0,43; 0,76]	-0,07 [-0,11; -0,04]	
> 35 kg/m <sup>2</sup>	362	64 (17,7)	343	89 (25,9)	0,59 [0,41; 0,85]	0,66 [0,50; 0,88]	-0,09 [-0,15; -0,03]	
<b>Gewicht<sup>b</sup></b>								<b>0,7102</b>
≤ 60 kg	230	28 (12,2)	243	40 (16,5)	0,67 [0,39; 1,13]	0,71 [0,45; 1,11]	-0,05 [-0,11; 0,01]	
> 60 - < 100 kg	1920	211 (11,0)	1924	348 (18,1)	0,55 [0,461; 0,67]	0,60 [0,52; 0,71]	-0,06 [-0,08; -0,04]	
≥ 100 kg	521	73 (14,0)	518	117 (22,6)	0,55 [0,40; 0,77]	0,62 [0,48; 0,81]	-0,08 [-0,13; -0,04]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ethnie<sup>b</sup></b>								<b>0,5957</b>
Weiß	2205	256 (11,6)	2229	410 (18,4)	0,57 [0,48; 0,68]	0,63 [0,54; 0,72]	-0,06 [-0,08; -0,04]	
Schwarz oder Afroamerikaner	106	14 (13,2)	98	26 (26,5)	0,40 [0,19; 0,82]	0,48 [0,27; 0,86]	-0,14 [-0,24; -0,03]	
Asiatisch	227	19 (8,4)	226	25 (11,1)	0,74 [0,39; 1,39]	0,76 [0,43; 1,34]	-0,03 [-0,08; 0,02]	
Andere	93	16 (17,2)	86	18 (20,9)	0,78 [0,37; 1,64]	0,82 [0,45; 1,49]	-0,04 [-0,15; 0,08]	
<b>Volkszugehörigkeit<sup>b,c</sup></b>								<b>0,4578</b>
Lateinamerikanisch	19	2 (10,5)	18	6 (33,3)	0,25 [0,04; 1,43]	0,32 [0,07; 1,47]	-0,20 [-0,45; 0,04]	
Nicht latein- amerikanisch	363	77 (21,2)	376	138 (36,7)	0,46 [0,33; 0,64]	0,58 [0,46; 0,73]	-0,15 [-0,22; -0,09]	
<b>Geographische Region<sup>b</sup></b>								<b>0,7329</b>
Nordamerika	529	111 (21,0)	546	187 (34,2)	0,51 [0,39; 0,67]	0,61 [0,50; 0,75]	-0,13 [-0,18; -0,08]	
Lateinamerika	150	25 (16,7)	152	37 (24,3)	0,62 [0,35; 1,09]	0,68 [0,43; 1,07]	-0,08 [-0,17; 0,01]	
Europa/Mittlerer Osten/Afrika	1719	139 (8,1)	1704	214 (12,6)	0,59 [0,47; 0,74]	0,63 [0,52; 0,77]	-0,03 [-0,05; -0,02]	
Asien/Pazifischer Raum	278	38 (13,7)	287	67 (23,3)	0,52 [0,34; 0,81]	0,59 [0,41; 0,85]	-0,10 [-0,16; -0,03]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Gebrechlichkeit<sup>b</sup></b>								<b>0,0134</b>
Ja	45	12 (26,7)	52	8 (15,4)	2,05 [0,76; 5,50]	1,78 [0,81; 3,89]	0,10 [-0,06; 0,26]	
Sonstig	2631	301 (11,4)	2637	497 (18,8)	0,54 [0,47; 0,64]	0,60 [0,53; 0,69]	-0,07 [-0,09; -0,05]	
<b>Aktiver Krebs<sup>b</sup></b>								<b>0,4604</b>
Ja	87	14 (16,1)	80	16 (20,0)	0,72 [0,32; 1,61]	0,77 [0,40; 1,46]	-0,04 [-0,16; 0,07]	
Nein	2589	299 (11,5)	2609	489 (18,7)	0,56 [0,47; 0,65]	0,61 [0,54; 0,70]	-0,07 [-0,08; -0,05]	
<b>Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)<sup>b</sup></b>								<b>0,7944</b>
Studienzentren mit TTR < 1. Quartil (< 51,5%)	403	45 (11,2)	405	66 (16,3)	0,62 [0,41; 0,93]	0,67 [0,47; 0,95]	-0,05 [-0,09; -0,00]	
Studienzentren mit TTR ≥ 1. Quartil – Median (51,5 – 59,0%)	699	72 (10,3)	711	124 (17,4)	0,53 [0,38; 0,73]	0,60 [0,46; 0,78]	-0,06 [-0,09; -0,03]	
Studienzentren mit TTR ≥ Median - < 3. Quartil (59,1 – 68%)	962	90 (9,4)	971	159 (16,4)	0,52 [0,39; 0,68]	0,57 [0,44; 0,72]	-0,06 [-0,09; -0,04]	
Studienzentren mit TTR ≥ 3. Quartil (> 68%)	588	104 (17,7)	598	155 (25,9)	0,61 [0,46; 0,81]	0,68 [0,55; 0,85]	-0,08 [-0,13; -0,03]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter; Gewicht und Serum-Kreatin-Kriterien<sup>b</sup></b>								<b>0,3908</b>
Mindestens ein Kriterium wird erfüllt	469	68 (14,5)	447	92 (20,6)	0,65 [0,46; 0,92]	0,71 [0,53; 0,94]	-0,06 [-0,11; -0,01]	
Kein Kriterium wird erfüllt	2207	245 (11,1)	2242	413 (18,4)	0,54 [0,45; 0,64]	0,60 [0,52; 0,69]	-0,07 [-0,09; -0,05]	
<b>Anatomisches Ausmaß der LE<sup>b</sup></b>								<b>0,9892</b>
Beschränkt (nicht mehr als ein Lungenlappen mit 25% Perfusionseinschränkung)	79	16 (20,3)	88	29 (33,0)	0,52 [0,26; 1,06]	0,62 [0,36; 1,05]	-0,13 [-0,26; 0,01]	
Moderat (weder beschränkt noch erheblich)	391	68 (17,4)	394	110 (27,9)	0,54 [0,39; 0,77]	0,63 [0,48; 0,82]	-0,10 [-0,16; -0,04]	
Erheblich (≥ 2 Lungenlappen mit ≥ 50% Perfusion)	356	61 (17,1)	325	89 (27,4)	0,55 [0,38; 0,79]	0,62 [0,47; 0,83]	-0,10 [-0,16; -0,04]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der TVT<sup>b</sup></b>								<b>0,6697</b>
Niedriges Risiko (Blutgerinnsel nur in der Vena poplitea)	423	43 (10,2)	440	68 (15,5)	0,62 [0,41; 0,93]	0,66 [0,46; 0,94]	-0,05 [-0,10; -0,01]	
Moderates Risiko (weder niedriges noch hohes Risiko)	569	50 (8,8)	580	91 (15,7)	0,52 [0,36; 0,75]	0,56 [0,40; 0,77]	-0,07 [-0,11; -0,03]	
Hohes Risiko (Blutgerinnsel in der Vena iliaca oder der Vena femoralis)	746	61 (8,2)	750	91 (12,1)	0,65 [0,46; 0,91]	0,67 [0,50; 0,92]	-0,04 [-0,07; -0,01]	
<b>VTE Merkmal<sup>b</sup></b>								<b>0,4160</b>
Provoziert	270	34 (12,6)	268	62 (23,1)	0,48 [0,30; 0,75]	0,54 [0,37; 0,79]	-0,10 [-0,17; -0,04]	
Unprovoziert	2403	279 (11,6)	2418	443 (18,3)	0,57 [0,49; 0,68]	0,63 [0,55; 0,72]	-0,06 [-0,08; -0,04]	
Die Summe der für die einzelnen Subgruppenausprägungen ausgewerteten Studienteilnehmer stimmt aufgrund fehlender Informationen zum jeweiligen Subgruppenmerkmal nicht mit der Gesamtzahl der betrachteten Studienteilnehmer überein.								
<sup>1</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert.								
<sup>a</sup> Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung.								
<sup>b</sup> A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse.								
<sup>c</sup> Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA.								
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus. LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie.								

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Fazit Endpunkt: „Kleinere Blutung“

Bei der Subgruppenanalyse nach „Gebrechlichkeit“ lag der p-Wert des Interaktionsterms bei  $< 0,2$  und gab damit einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin und dem Subgruppenmerkmal. Für „Volkszugehörigkeit“ ist zu berücksichtigen, dass die Information zu diesem Subgruppenmerkmal für den größten Teil der Studienteilnehmer nicht verfügbar ist.

Für die restlichen Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

Es wurde kein Heterogenitätstest durchgeführt, da das Subgruppenmerkmal „Gebrechlichkeit“ nur zwei Ausprägungen enthält. Für die Subgruppenanalyse nach „Gebrechlichkeit“ zeigte Apixaban bei nicht gebrechlichen Patienten ein geringeres Risiko als der ZVT Enoxaparin/Warfarin.

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

**4.3.1.3.2.13 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Alle Blutungen**

Tabelle 4-147: Endpunkt: Alle Blutungen - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alle Blutungen</b>								
<b>Alle Patienten</b>	2676	402 (15,0)	2689	676 (25,1)	0,52 [0,45; 0,59]	0,59 [0,53; 0,66]	-0,10 [-0,12; -0,07]	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Indexereignis<sup>a</sup></b>								
LE (mit oder ohne TVT)	928	188 (20,3)	902	326 (36,1)	0,45 [0,36; 0,55]	0,56 [0,48; 0,65]	-0,16 [-0,20; -0,12]	<b>0,0974</b>
Nur TVT	1738	212 (12,2)	1773	348 (19,6)	0,57 [0,47; 0,68]	0,62 [0,53; 0,73]	-0,07 [-0,10; -0,05]	
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>								
Männer	1561	197 (12,6)	1591	354 (22,3)	0,50 [0,41; 0,60]	0,57 [0,49; 0,67]	-0,09 [-0,11; -0,06]	<b>0,6041</b>
Frauen	1115	205 (18,4)	1098	322 (29,3)	0,53 [0,43; 0,65]	0,62 [0,53; 0,72]	-0,11 [-0,14; -0,07]	
<b>Alter I<sup>b</sup></b>								
< 65 Jahre	1725	243 (14,1)	1753	431 (24,6)	0,49 [0,41; 0,59]	0,57 [0,50; 0,66]	-0,10 [-0,12; -0,07]	<b>0,6894</b>
65 - < 75 Jahre	553	81 (14,6)	566	137 (24,2)	0,52 [0,39; 0,71]	0,60 [0,47; 0,76]	-0,09 [-0,14; -0,05]	
≥ 75 Jahre	398	78 (19,6)	370	108 (29,2)	0,58 [0,41; 0,81]	0,67 [0,52; 0,86]	-0,09 [-0,15; -0,03]	



Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter II<sup>b</sup></b>								<b>0,4359</b>
< 75 Jahre	2278	324 (14,2)	2319	568 (24,5)	0,50 [0,43; 0,58]	0,58 [0,51; 0,65]	-0,10 [-0,12; -0,07]	
≥ 75 Jahre	398	78 (19,6)	370	108 (29,2)	0,58 [0,41; 0,81]	0,67 [0,52; 0,86]	-0,09 [-0,15; -0,03]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,3915</b>
Schwerwiegend oder moderat (≤ 30 oder > 30 - ≤ 50 mL/min)	175	37 (21,1)	163	47 (28,8)	0,68 [0,41; 1,11]	0,75 [0,51; 1,09]	-0,07 [-0,16; 0,02]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	91 (16,6)	544	141 (25,9)	0,56 [0,42; 0,76]	0,64 [0,51; 0,81]	-0,09 [-0,14; -0,04]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	234 (13,6)	1756	431 (24,5)	0,47 [0,40; 0,56]	0,55 [0,48; 0,64]	-0,10 [-0,13; -0,08]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung II (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,4953</b>
Schwerwiegend (≤ 30 mL/min)	14	5 (35,7)	15	5 (33,3)	1,07 [0,23; 5,05]	1,05 [0,38; 2,93]	0,01 [-0,33; 0,36]	
Moderat (> 30 - ≤ 50 mL/min)	161	32 (19,9)	148	42 (28,4)	0,64 [0,38; 1,09]	0,71 [0,48; 1,07]	-0,07 [-0,17; 0,02]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	91 (16,6)	544	141 (25,9)	0,56 [0,42; 0,76]	0,64 [0,51; 0,81]	-0,09 [-0,14; -0,04]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	234 (13,6)	1756	431 (24,5)	0,47 [0,40; 0,56]	0,55 [0,48; 0,64]	-0,10 [-0,13; -0,08]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Body Mass Index (BMI) I<sup>b</sup></b>								<b>0,9011</b>
≤ 28 kg/m <sup>2</sup>	1359	181 (13,3)	1356	306 (22,6)	0,52 [0,42; 0,64]	0,59 [0,50; 0,70]	-0,08 [-0,11; -0,05]	
> 28 - ≤ 33 kg/m <sup>2</sup>	779	114 (14,6)	799	194 (24,3)	0,53 [0,41; 0,69]	0,60 [0,49; 0,74]	-0,09 [-0,13; -0,05]	
> 33 kg/m <sup>2</sup>	523	105 (20,1)	515	174 (33,8)	0,47 [0,35; 0,62]	0,58 [0,47; 0,72]	-0,14 [-0,20; -0,09]	
<b>Body Mass Index (BMI) II<sup>b</sup></b>								<b>0,7800</b>
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	725	101 (13,9)	711	162 (22,8)	0,55 [0,42; 0,73]	0,62 [0,50; 0,77]	-0,08 [-0,12; -0,04]	
> 25 - ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	999	137 (13,7)	1029	233 (22,6)	0,53 [0,42; 0,67]	0,60 [0,50; 0,73]	-0,08 [-0,11; -0,05]	
> 30 - ≤ 35 kg/m <sup>2</sup>	575	83 (14,4)	587	159 (27,1)	0,45 [0,33; 0,60]	0,53 [0,42; 0,67]	-0,12 [-0,16; -0,07]	
> 35 kg/m <sup>2</sup>	362	79 (21,8)	343	120 (35,0)	0,50 [0,36; 0,70]	0,61 [0,48; 0,78]	-0,14 [-0,20; -0,07]	
<b>Gewicht<sup>b</sup></b>								<b>0,4096</b>
≤ 60 kg	230	36 (15,7)	243	55 (22,6)	0,61 [0,38; 0,97]	0,67 [0,46; 0,98]	-0,08 [-0,14; -0,01]	
> 60 - < 100 kg	1920	280 (14,6)	1924	464 (24,1)	0,53 [0,45; 0,62]	0,60 [0,53; 0,69]	-0,09 [-0,11; -0,06]	
≥ 100 kg	521	85 (16,3)	518	157 (30,3)	0,44 [0,33; 0,60]	0,54 [0,43; 0,68]	-0,14 [-0,19; -0,09]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ethnie<sup>b</sup></b>								<b>0,9523</b>
Weiß	2205	332 (15,1)	2229	550 (24,7)	0,53 [0,46; 0,62]	0,61 [0,54; 0,69]	-0,09 [-0,11; -0,07]	
Schwarz oder Afroamerikaner	106	19(17,9)	98	32 (32,7)	0,44 [0,23; 0,84]	0,54 [0,33; 0,8844]	-0,15 [-0,27; -0,03]	
Asiatisch	227	24(10,6)	226	39 (17,3)	0,57 [0,33; 0,99]	0,62 [0,38; 0,99]	-0,07 [-0,13; -0,00]	
Andere	93	19 (20,4)	86	27 (31,4)	0,56 [0,28; 1,10]	0,65 [0,39; 1,07]	-0,11 [-0,24; 0,02]	
<b>Volkszugehörigkeit<sup>b,c</sup></b>								<b>0,6382</b>
Latein-amerikanisch	19	3 (15,8)	18	7 (38,9)	0,30 [0,06; 1,44]	0,42 [0,13; 1,36]	-0,22 [-0,50; 0,05]	
Nicht latein- amerikanisch	363	96 (26,4)	376	171 (45,5)	0,43 [0,32; 0,59]	0,58 [0,47; 0,71]	-0,19 [-0,26; -0,12]	
<b>Geographische Region<sup>b</sup></b>								<b>0,6685</b>
Nordamerika	529	137 (25,9)	546	232 (42,5)	0,47 [0,36; 0,61]	0,61 [0,51; 0,73]	-0,17 [-0,22; -0,11]	
Lateinamerika	150	33 (22,0)	152	45 (29,6)	0,66 [0,39; 1,12]	0,74 [0,50; 1,09]	-0,08 [-0,17; 0,02]	
Europa/Mittlerer- Osten/Afrika	1719	187 (10,9)	1704	318 (18,7)	0,52 [0,42; 0,63]	0,57 [0,49; 0,68]	-0,07 [-0,09; -0,05]	
Asien/Pazifischer Raum	278	45 (16,2)	287	81 (28,2)	0,49 [0,33; 0,74]	0,58 [0,42; 0,80]	-0,12 [-0,18; -0,05]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Gebrechlichkeit<sup>b</sup></b>								<b>0,0084</b>
Ja	45	17 (37,8)	52	14 (26,9)	1,84 [0,76; 4,46]	1,48 [0,84; 2,62]	0,12 [-0,06; 0,30]	
Sonstig	2631	385 (14,6)	2637	662 (25,1)	0,50 [0,43; 0,58]	0,58 [0,52; 0,65]	-0,10 [-0,12; -0,08]	
<b>Aktiver Krebs<sup>b</sup></b>								<b>0,5709</b>
Ja	87	23 (26,4)	80	29 (36,3)	0,60 [0,31; 1,2]	0,71 [0,45; 1,11]	-0,10 [-0,24; 0,03]	
Nein	2589	379 (14,6)	2609	647 (24,8)	0,51 [0,44; 0,59]	0,59 [0,52; 0,66]	-0,10 [-0,12; -0,07]	
<b>Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)<sup>b</sup></b>								<b>0,9185</b>
Studienzentren mit TTR < 1. Quartil (< 51,5%)	403	57 (14,1)	405	95 (23,5)	0,51 [0,35; 0,74]	0,59 [0,44; 0,79]	-0,09 [-0,14; -0,04]	
Studienzentren mit TTR ≥ 1. Quartil – Median (51,5 – 59,0%)	699	93 (13,3)	711	169 (23,8)	0,48 [0,36; 0,63]	0,56 [0,45; 0,71]	-0,09 [-0,13; -0,06]	
Studienzentren mit TTR ≥ Median - < 3. Quartil (59,1 – 68%)	962	127 (13,2)	971	221 (22,8)	0,51 [0,40; 0,64]	0,57 [0,47; 0,70]	-0,09 [-0,12; -0,06]	
Studienzentren mit TTR ≥ 3. Quartil (> 68%)	588	122 (20,7)	598	190 (31,8)	0,56 [0,43; 0,73]	0,65 [0,54; 0,79]	-0,11 [-0,16; -0,06]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter; Gewicht und Serum-Kreatin-Kriterien<sup>b</sup></b>								<b>0,5099</b>
Mindestens ein Kriterium wird erfüllt	469	91 (19,4)	447	132 (29,5)	0,57 [0,42; 0,78]	0,66 [0,52; 0,83]	-0,09 [-0,15; -0,04]	
Kein Kriterium wird erfüllt	2207	311 (14,1)	2242	544 (24,3)	0,50 [0,43; 0,58]	0,58 [0,51; 0,65]	-0,10 [-0,12; -0,07]	
<b>Anatomisches Ausmaß der LE<sup>b</sup></b>								<b>0,6667</b>
Beschränkt (nicht mehr als ein Lungenlappen mit 25% Perfusionseinschränkung)	79	22 (27,8)	88	34 (38,6)	0,62 [0,32; 1,19]	0,72 [0,46; 1,13]	-0,11 [-0,25; 0,04]	
Moderat (weder beschränkt noch erheblich)	391	81 (20,7)	394	145 (36,8)	0,45 [0,33; 0,62]	0,56 [0,45; 0,71]	-0,16 [-0,22; -0,10]	
Erheblich (≥ 2 Lungenlappen mit ≥ 50% Perfusion)	356	71 (19,9)	325	117 (36,0)	0,44 [0,31; 0,62]	0,55 [0,43; 0,71]	-0,16 [-0,23; -0,09]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der TVT<sup>b</sup></b>								<b>0,8616</b>
Niedriges Risiko (Blutgerinnsel nur in der Vena poplitea)	423	59 (13,9)	440	102 (23,2)	0,54 [0,38; 0,76]	0,60 [0,45; 0,80]	-0,09 [-0,14; -0,04]	
Moderates Risiko (weder niedriges noch hohes Risiko)	569	68 (12,0)	580	113 (19,5)	0,56 [0,40; 0,77]	0,61 [0,46; 0,81]	-0,08 [-0,12; -0,03]	
Hohes Risiko (Blutgerinnsel in der Vena iliaca oder der Vena femoralis)	746	85 (11,4)	750	131 (17,5)	0,61 [0,45; 0,82]	0,65 [0,51; 0,84]	-0,06 [-0,10; -0,03]	
<b>VTE Merkmal<sup>b</sup></b>								<b>0,4806</b>
Provoziert	270	46 (17,0)	268	83 (31,0)	0,45 [0,30; 0,69]	0,55 [0,40; 0,75]	-0,14 [-0,21; -0,07]	
Unprovoziert	2403	356 (14,8)	2418	593 (24,5)	0,52 [0,45; 0,61]	0,60 [0,53; 0,68]	-0,09 [-0,11; -0,07]	
Die Summe der für die einzelnen Subgruppenausprägungen ausgewerteten Studienteilnehmer stimmt aufgrund fehlender Informationen zum jeweiligen Subgruppenmerkmal nicht mit der Gesamtzahl der betrachteten Studienteilnehmer überein.								
<sup>1</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert.								
<sup>a</sup> Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung.								
<sup>b</sup> A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse.								
<sup>c</sup> Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA.								
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus. LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie.								

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Fazit Endpunkt: „Alle Blutungen“

Bei den Subgruppenanalysen nach „Indexereignis“ und „Gebrechlichkeit“ lagen die p-Werte des Interaktionsterms bei  $< 0,2$  und gaben damit einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin und dem Subgruppenmerkmal. Für „Volkszugehörigkeit“ ist zu berücksichtigen, dass die Information zu diesem Subgruppenmerkmal für den größten Teil der Studienteilnehmer nicht verfügbar ist.

Für die restlichen Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

Es wurde kein Heterogenitätstest durchgeführt, da „Indexereignis“ und „Gebrechlichkeit“ nur zwei Ausprägungen enthalten. Für die Subgruppenanalyse nach „Indexereignis“ zeigte Apixaban in jeder einzelnen Ausprägung ein deutlich geringeres Risiko als der ZVT Enoxaparin/Warfarin. Die Effektrichtungen blieben über die Subgruppen gleich und konsistent. Für die Subgruppenanalyse nach „Gebrechlichkeit“ zeigte Apixaban bei nicht gebrechlichen Patienten ein geringeres Risiko als der ZVT Enoxaparin/Warfarin.

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

**4.3.1.3.2.14 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)**

Tabelle 4-148: Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE) während des Gesamtzeitraums (einschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte) - in prädefinierten Subgruppen der Patienten (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Unerwünschten Ereignisse (einschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkt)</b>								
<b>Alle Patienten</b>	2676	1795 (67,1)	2689	1923 (71,5)	0,80 [0,71; 0,90]	0,94 [0,90; 0,97]	-0,05 [-0,07; -0,02]	<b>0,0002</b>
<b>Indexereignis<sup>a</sup></b>								<b>0,4262</b>
LE (mit oder ohne TVT)	928	726 (78,2)	902	748 (82,9)	0,74 [0,59; 0,93]	0,93 [0,90; 0,99]	-0,05 [-0,08; -0,01]	
Nur TVT	1738	1064 (61,2)	1773	1164 (65,7)	0,83 [0,72; 0,95]	0,93 [0,89; 0,98]	-0,04 [-0,08; -0,01]	
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>								<b>0,5220</b>
Männer	1561	995 (63,7)	1591	1100 (69,1)	0,78 [0,67; 0,91]	0,92 [0,88; 0,97]	-0,05 [-0,08; -0,02]	
Frauen	1115	800 (71,7)	1098	823 (75,0)	0,83 [0,68; 1,00]	0,95 [0,91; 1,00]	-0,04 [-0,07; -0,00]	
<b>Alter I<sup>b</sup></b>								<b>0,7616</b>
< 65 Jahre	1725	1132 (65,6)	1753	1242 (70,8)	0,78 [0,67; 0,90]	0,93 [0,89; 0,97]	-0,05 [-0,08; -0,02]	
65 - < 75 Jahre	553	374 (67,6)	566	399 (70,5)	0,85 [0,66; 1,10]	0,95 [0,88; 1,03]	-0,03 [-0,09; 0,02]	
≥ 75 Jahre	398	289 (72,6)	370	282 (76,2)	0,82 [0,60; 1,14]	0,95 [0,88; 1,03]	-0,04 [-0,10; 0,02]	



Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter II<sup>b</sup></b>								<b>0,8821</b>
< 75 Jahre	2278	1506 (66,1)	2319	1641 (70,8)	0,79 [0,70; 0,90]	0,93 [0,90; 0,97]	-0,05 [-0,07; -0,02]	
≥ 75 Jahre	398	289 (72,6)	370	282 (76,2)	0,82 [0,60; 1,14]	0,95 [0,88; 1,03]	-0,04 [-0,10; 0,02]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,6804</b>
Schwerwiegend oder moderat (≤ 30 oder > 30 - ≤ 50 mL/min)	175	129 (73,7)	163	131 (80,4)	0,69 [0,41; 1,15]	0,92 [0,82; 1,03]	-0,07 [-0,15; 0,02]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	392 (71,4)	544	404 (74,3)	0,86 [0,66; 1,13]	0,96 [0,89; 1,03]	-0,03 [-0,08; 0,02]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	1124 (65,3)	1756	1242 (70,7)	0,77 [0,66; 0,89]	0,92 [0,88; 0,96]	-0,05 [-0,08; -0,02]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung II (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,6881</b>
Schwerwiegend (≤ 30 mL/min)	14	13 (92,9)	15	13 (86,7)	2,08 [0,16; 27, 43]	1,07 [0,85; 1,36]	0,08 [-0,12; 0,29]	
Moderat (> 30 - ≤ 50 mL/min)	161	116 (72,0)	148	118 (79,7)	0,66 [0,39; 1,12]	0,90 [0,80; 1,03]	-0,08 [-0,17; 0,02]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	392 (71,4)	544	404 (74,3)	0,86 [0,66; 1,13]	0,96 [0,89; 1,03]	-0,03 [-0,08; 0,02]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	1124 (65,3)	1756	1242 (70,7)	0,77 [0,66; 0,89]	0,92 [0,88; 0,96]	-0,05 [-0,08; -0,02]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Body Mass Index (BMI) I<sup>b</sup></b>								<b>0,4415</b>
≤ 28 kg/m <sup>2</sup>	1359	886 (65,2)	1356	945 (69,7)	0,81 [0,69; 0,95]	0,94 [0,89; 0,98]	-0,05 [-0,08; -0,01]	
> 28 - ≤ 33 kg/m <sup>2</sup>	779	512 (65,7)	799	579 (72,5)	0,72 [0,58; 0,89]	0,91 [0,85; 0,97]	-0,07 [-0,11; -0,03]	
> 33 kg/m <sup>2</sup>	523	385 (73,6)	515	388 (75,3)	0,89 [0,67; 1,18]	0,97 [0,90; 1,04]	-0,02 [-0,07; 0,03]	
<b>Body Mass Index (BMI) II<sup>b</sup></b>								<b>0,2119</b>
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	725	469 (64,7)	711	516 (72,6)	0,69 [0,55; 0,87]	0,90 [0,84; 0,96]	-0,07 [-0,12; -0,03]	
> 25 - ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	999	651 (65,2)	1029	708 (68,8)	0,83 [0,69; 1,01]	0,94 [0,89; 1,00]	-0,04 [-0,08; -0,00]	
> 30 - ≤ 35 kg/m <sup>2</sup>	575	391 (68,0)	587	433 (73,8)	0,75 [0,58; 0,97]	0,92 [0,86; 0,99]	-0,06 [-0,11; -0,01]	
> 35 kg/m <sup>2</sup>	362	272 (75,1)	343	255 (74,3)	1,02 [0,72; 1,43]	1,00 [0,92; 1,09]	0,01 [-0,06; 0,07]	
<b>Gewicht<sup>b</sup></b>								<b>0,7042</b>
≤ 60 kg	230	159 (69,1)	243	172 (70,8)	0,88 [0,59; 1,32]	0,96 [0,86; 1,08]	-0,02 [-0,10; 0,06]	
> 60 - < 100 kg	1920	1258 (65,5)	1924	1361 (70,7)	0,78 [0,68; 0,89]	0,92 [0,89; 0,96]	-0,06 [-0,08; -0,03]	
≥ 100 kg	521	374 (71,8)	518	389 (75,1)	0,84 [0,64; 1,12]	0,96 [0,89; 1,03]	-0,03 [-0,08; 0,03]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ethnie<sup>b</sup></b>								<b>0,8260</b>
Weiß	2205	1466 (66,5)	2229	1590 (71,3)	0,79 [0,69; 0,90]	0,93 [0,89; 0,97]	-0,05 [-0,08; -0,02]	
Schwarz oder Afroamerikaner	106	87 (82,1)	98	84 (85,7)	0,77 [0,36; 1,64]	0,96 [0,85; 1,08]	-0,04 [-0,14; 0,07]	
Asiatisch	227	130 (57,3)	226	135 (59,7)	0,91 [0,62; 1,32]	0,96 [0,82; 1,12]	-0,02 [-0,11; 0,07]	
Andere	93	72 (77,4)	86	66 (76,7)	0,99 [0,49; 2,02]	1,00 [0,85; 1,17]	-0,02 [-0,14; 0,10]	
<b>Volkszugehörigkeit<sup>b,c</sup></b>								<b>0,1723</b>
Latein- amerikanisch	19	18 (94,7)	18	15 (83,3)	4,08 [0,34; 48,53]	1,14 [0,91; 1,43]	0,14 [-0,05; 0,32]	
Nicht latein- amerikanisch	363	306 (84,3)	376	334 (88,8)	0,68 [0,44; 1,04]	0,95 [0,90; 1,00]	-0,05 [-0,10; 0,00]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Geographische Region<sup>b</sup></b>								<b>0,9670</b>
Nordamerika	529	447 (84,5)	546	480 (87,9)	0,75 [0,53; 1,06]	0,96 [0,92; 1,01]	-0,04 [-0,08; 0,01]	
Lateinamerika	150	106 (70,7)	152	112 (73,7)	0,86 [0,52; 1,42]	0,96 [0,83; 1,10]	-0,03 [-0,13; 0,07]	
Europa/Mittlerer Osten/Afrika	1719	1064 (61,9)	1704	1135 (66,6)	0,79 [0,69; 0,92]	0,92 [0,88; 0,97]	-0,05 [-0,08; -0,02]	
Asien/Pazifischer Raum	278	178 (64,0)	287	196 (68,3)	0,83 [0,59; 1,18]	0,94 [0,83; 1,06]	-0,04 [-0,12; 0,04]	
<b>Gebrechlichkeit<sup>b</sup></b>								<b>0,2492</b>
Ja	45	39 (86,7)	52	42 (80,8)	1,53 [0,51; 4,64]	1,07 [0,90; 1,27]	0,06 [-0,09; 0,20]	
Sonstig	2631	1756 (66,7)	2637	1881 (71,3)	0,79 [0,70; 0,89]	0,93 [0,90; 0,97]	-0,05 [-0,07; -0,02]	
<b>Aktiver Krebs<sup>b</sup></b>								<b>0,5711</b>
Ja	87	72 (82,8)	80	66 (82,5)	0,99 [0,45; 2,17]	1,00 [0,86; 1,15]	0,02 [-0,10; 0,13]	
Nein	2589	1723 (66,6)	2609	1857 (71,2)	0,79 [0,71; 0,90]	0,93 [0,90; 0,97]	-0,05 [-0,07; -0,02]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)<sup>b</sup></b>								<b>0,4554</b>
Studienzentren mit TTR < 1. Quartil (< 51,5%)	403	251 (62,3)	405	284 (70,1)	0,69 [0,52; 0,93]	0,88 [0,80; 0,98]	-0,08 [-0,14; -0,02]	
Studienzentren mit TTR ≥ 1. Quartil – Median (51,5 – 59,0%)	699	435 (62,2)	711	489 (68,8)	0,75 [0,60; 0,93]	0,91 [0,84; 0,98]	-0,06 [-0,11; -0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ Median - < 3. Quartil (59,1 – 68%)	962	623 (64,8)	971	662 (68,2)	0,83 [0,69; 1,01]	0,94 [0,89; 1,00]	-0,04 [-0,08; 0,00]	
Studienzentren mit TTR ≥ 3. Quartil (> 68%)	588	469 (79,8)	598	484 (80,9)	0,93 [0,70; 1,23]	0,99 [0,93; 1,04]	-0,02 [-0,06; 0,03]	
<b>Alter, Gewicht und Serum-Kreatin-Kriterien<sup>b</sup></b>								<b>0,3239</b>
Mindestens ein Kriterium wird erfüllt	469	334 (71,2)	447	348 (77,9)	0,70 [0,52; 0,95]	0,92 [0,85; 0,99]	-0,07 [-0,12; -0,01]	
Kein Kriterium wird erfüllt	2207	1461 (66,2)	2242	1575 (70,2)	0,82 [0,72; 0,93]	0,94 [0,90; 0,98]	-0,04 [-0,07; -0,02]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der LE<sup>b</sup></b>								<b>0,9786</b>
Beschränkt (nicht mehr als ein Lungenlappen mit 25% Perfusionseinschränkung)	79	62 (78,5)	88	73 (83,0)	0,74 [0,34; 1,59]	0,94 [0,81; 1,10]	-0,04 [-0,16; 0,08]	
Moderat (weder beschränkt noch erheblich)	391	303 (77,5)	394	326 (82,7)	0,72 [0,50; 1,02]	0,94 [0,87; 1,00]	-0,06 [-0,11; -0,00]	
Erheblich (≥ 2 Lungenlappen mit ≥ 50% Perfusion)	356	278 (78,1)	325	268 (82,5)	0,76 [0,52; 1,11]	0,95 [0,88; 1,02]	-0,04 [-0,10; 0,02]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der TVT<sup>b</sup></b>								<b>0,9160</b>
Niedriges Risiko (Blutgerinnsel nur in der Vena poplitea)	423	262 (61,9)	440	291 (66,1)	0,83 [0,63; 1,10]	0,94 [0,85; 1,04]	-0,03 [-0,10; 0,03]	
Moderates Risiko (weder niedriges noch hohes Risiko)	569	357 (62,7)	580	384 (66,2)	0,86 [0,67; 1,09]	0,95 [0,87; 1,03]	-0,04 [-0,09; 0,02]	
Hohes Risiko (Blutgerinnsel in der Vena iliaca oder der Vena femoralis)	746	445 (59,7)	750	486 (64,8)	0,80 [0,65; 0,99]	0,92 [0,85; 1,00]	-0,05 [-0,10; -0,00]	
<b>VTE Merkmal<sup>b</sup></b>								<b>0,9109</b>
Provoziert	270	190 (70,4)	268	201 (75,0)	0,78 [0,53; 1,15]	0,94 [0,84; 1,04]	-0,05 [-0,12; 0,03]	
Unprovoziert	2403	1602 (66,7)	2418	1721 (71,2)	0,80 [0,71; 0,90]	0,93 [0,90; 0,97]	-0,05 [-0,07; -0,02]	
Die Summe der für die einzelnen Subgruppenausprägungen ausgewerteten Studienteilnehmer stimmt aufgrund fehlender Informationen zum jeweiligen Subgruppenmerkmal nicht mit der Gesamtzahl der betrachteten Studienteilnehmer überein.								
<sup>1</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert.								
<sup>a</sup> Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung.								
<sup>b</sup> A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse.								
<sup>c</sup> Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA.								
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus. LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie.								

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Fazit Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse (einschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)“:

Bei der Subgruppenanalyse nach „Volkszugehörigkeit“ lag der p-Wert des Interaktionsterms bei  $< 0,2$  und gab damit einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin und dem Subgruppenmerkmal. Für „Volkszugehörigkeit“ ist zu berücksichtigen, dass die Information zu diesem Subgruppenmerkmal für den größten Teil der Studienteilnehmer nicht verfügbar ist.

Für die restlichen Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

Es wurde kein Heterogenitätstest durchgeführt, da „Volkszugehörigkeit“ nur zwei Ausprägungen enthält. Für die Subgruppenanalysen nach „Volkszugehörigkeit“ war in beiden Subgruppenausprägungen kein maßgeblicher Unterschied zwischen Apixaban und der ZVT Enoxaparin/Warfarin nachgewiesen.



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

Tabelle 4-149: Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE) (ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte) - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Unerwünschte Ereignisse (ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkt)</b>								
<b>Alle Patienten</b>	2676	1713 (64,0)	2689	1787 (66,5)	0,89 [0,79; 1,00]	0,96 [0,92; 1,00]	-0,03 [-0,05; -0,00]	<b>0,0417</b>
<b>Indexereignis<sup>a</sup></b>								<b>0,5864</b>
LE (mit oder ohne TVT)	928	697 (75,1)	902	705 (78,2)	0,84 [0,68; 1,05]	0,96 [0,91; 1,01]	-0,03 [-0,07; 0,01]	
Nur TVT	1738	1011 (58,2)	1773	1074 (60,6)	0,91 [0,79; 1,04]	0,96 [0,91; 1,01]	-0,02 [-0,06; 0,01]	
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>								<b>0,4358</b>
Männer	1561	944 (60,5)	1591	1017 (63,9)	0,86 [0,75; 1,00]	0,95 [0,90; 1,00]	-0,03 [-0,07; -0,00]	
Frauen	1115	769 (69,0)	1098	770 (70,1)	0,93 [0,77; 1,11]	0,98 [0,93; 1,03]	-0,02 [-0,05; 0,02]	
<b>Alter I<sup>b</sup></b>								<b>0,5097</b>
< 65 Jahre	1725	1082 (62,7)	1753	1163 (66,3)	0,85 [0,74; 0,98]	0,95 [0,90; 0,99]	-0,04 [-0,07; -0,00]	
65 - < 75 Jahre	553	358 (64,7)	566	368 (65,0)	0,96 [0,75; 1,23]	0,99 [0,91; 1,07]	-0,01 [-0,06; 0,05]	
≥ 75 Jahre	398	273 (68,6)	370	256 (69,2)	0,97 [0,71; 1,32]	0,99 [0,90; 1,09]	-0,01 [-0,07; 0,06]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter II<sup>b</sup></b>								<b>0,5713</b>
< 75 Jahre	2278	1440 (63,2)	2319	1531 (66,0)	0,87 [0,77; 0,99]	0,95 [0,92; 1,00]	-0,03 [-0,06; -0,00]	
≥ 75 Jahre	398	273 (68,6)	370	256 (69,2)	0,97 [0,71; 1,32]	0,99 [0,90; 1,09]	-0,01 [-0,07; 0,06]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,6074</b>
Schwerwiegend oder moderat (≤ 30 oder > 30 - ≤ 50 mL/min)	175	119 (68,0)	163	114 (69,9)	0,92 [0,58; 1,45]	0,97 [0,84; 1,12]	-0,02 [-0,12; 0,08]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	381 (69,4)	544	379 (69,7)	0,99 [0,76; 1,28]	1,00 [0,92; 1,08]	-0,00 [-0,06; 0,05]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	1075 (62,5)	1756	1162 (66,2)	0,84 [0,73; 0,97]	0,94 [0,90; 0,99]	-0,04 [-0,07; -0,01]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung II (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,7620</b>
Schwerwiegend (≤ 30 mL/min)	14	10 (71,4)	15	10 (66,7)	1,27 [0,26; 6,23]	1,08 [0,66; 1,75]	0,05 [-0,29; 0,39]	
Moderat (> 30 - ≤ 50 mL/min)	161	109 (67,7)	148	104 (70,3)	0,89 [0,55; 1,44]	0,96 [0,83; 1,12]	-0,02 [-0,13; 0,08]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	381 (69,4)	544	379 (69,7)	0,99 [0,76; 1,28]	1,00 [0,92; 1,08]	-0,00 [-0,06; 0,05]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	1075 (62,5)	1756	1162 (66,2)	0,84 [0,73; 0,97]	0,94 [0,90; 0,99]	-0,04 [-0,07; -0,01]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Body Mass Index (BMI) I<sup>b</sup></b>								<b>0,5339</b>
≤ 28 kg/m <sup>2</sup>	1359	845 (62,2)	1356	880 (64,9)	0,89 [0,76; 1,04]	0,96 [0,91; 1,01]	-0,03 [-0,06; 0,01]	
> 28 - ≤ 33 kg/m <sup>2</sup>	779	488 (62,6)	799	535 (67,0)	0,82 [0,66; 1,01]	0,93 [0,87; 1,00]	-0;05 [-0,09; -0,00]	
> 33 kg/m <sup>2</sup>	523	368 (70,4)	515	362 (70,3)	0,98 [0,75; 1,29]	1,00 [0,92; 1,08]	-0,00 [-0,06; 0,05]	
<b>Body Mass Index (BMI) II<sup>b</sup></b>								<b>0,4253</b>
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	725	450 (62,1)	711	474 (66,7)	0,83 [0,66; 1,03]	0,94 [0,87; 1,01]	-0,04 [-0,09; 0,01]	
> 25 - ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	999	621 (62,2)	1029	665 (64,6)	0,89 [0,74; 1,06]	0,96 [0,90; 1,02]	-0,03 [-0,07; 0,01]	
> 30 - ≤ 35 kg/m <sup>2</sup>	575	371 (64,5)	587	401 (68,3)	0,84 [0,65; 1,07]	0,94 [0,87; 1,02]	-0,04 [-0,09; 0,01]	
> 35 kg/m <sup>2</sup>	362	259 (71,5)	343	237 (69,1)	1,10 [0,80; 1,52]	1,03 [0,93; 1,13]	0,02 [-0,05; 0,09]	
<b>Gewicht<sup>b</sup></b>								<b>0,8868</b>
≤ 60 kg	230	152 (66,1)	243	162 (66,7)	0,93 [0,63; 1,38]	0,98 [0,86; 1,11]	-0,01 [-0,09; 0,07]	
> 60 - < 100 kg	1920	1200 (62,5)	1924	1258 (65,4)	0,87 [0,76; 1,00]	0,95 [0,91; 1,00]	-0,03 [-0,06; -0,00]	
≥ 100 kg	521	357 (68,5)	518	366 (70,7)	0,91 [0,69; 1,18]	0,97 [0,90; 1,05]	-0,02 [-0,07; 0,04]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ethnie<sup>b</sup></b>								<b>0,5572</b>
Weiß	2205	1397 (63,4)	2229	1483 (66,5)	0,86 [0,76; 0,98]	0,95 [0,91; 0,99]	-0,03 [-0,06; -0,01]	
Schwarz oder Afroamerikaner	106	86 (81,1)	98	78 (79,6)	1,09 [0,55; 2,19]	1,02 [0,89; 1,17]	0,01 [-0,10; 0,12]	
Asiatisch	227	122 (53,7)	226	118 (52,2)	1,07 [0,74; 1,55]	1,03 [0,87; 1,23]	0,02 [-0,08; 0,11]	
Andere	93	68 (73,1)	86	60 (69,8)	1,12 [0,58; 2,18]	1,03 [0,86; 1,24]	0,00 [-0,12; 0,13]	
<b>Volkszugehörigkeit<sup>b,c</sup></b>								<b>0,0796</b>
Latein- amerikanisch	19	18 (94,7)	18	13 (72,2)	6,76 [0,69; 66,46]	1,31 [0,97; 1,76]	0,24 [0,02; 0,45]	
Nicht latein- amerikanisch	363	295 (81,3)	376	312 (83,0)	0,89 [0,61; 1,30]	0,98 [0,92; 1,05]	-0,02 [-0,07; 0,04]	
<b>Geographische Region<sup>b</sup></b>								<b>0,6425</b>
Nordamerika	529	432 (81,7)	546	452 (82,8)	0,93 [0,68; 1,27]	0,99 [0,93; 1,04]	-0,01 [-0,06; 0,03]	
Lateinamerika	150	100 (66,7)	152	98 (64,5)	1,10 [0,69; 1,77]	1,03 [0,88; 1,22]	0,02 [-0,09; 0,13]	
Europa/Mittlerer Osten/Afrika	1719	1011 (58,8)	1704	1063 (62,4)	0,84 [0,73; 0,97]	0,94 [0,89; 0,99]	-0,04 [-0,07; -0,01]	
Asien/Pazifischer Raum	278	170 (61,2)	287	174 (60,6)	1,03 [0,73; 1,45]	1,01 [0,89; 1,15]	0,01 [-0,07; 0,09]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Gebrechlichkeit<sup>b</sup></b>								<b>0,3060</b>
Ja	45	36 (80,0)	52	38 (73,1)	1,46 [0,56; 3,80]	1,09 [0,88; 1,36]	0,07 [-0,10; 0,23]	
Sonstig	2631	1677 (63,7)	2637	1749 (66,3)	0,88 [0,79; 0,99]	0,96 [0,92; 1,00]	-0,03 [-0,05; -0,00]	
<b>Aktiver Krebs<sup>b</sup></b>								<b>0,4434</b>
Ja	87	70 (80,5)	80	62 (77,5)	1,15 [0,55; 2,39]	1,03 [0,88; 1,21]	0,05 [-0,07; 0,17]	
Nein	2589	1643 (63,5)	2609	1725 (66,1)	0,88 [0,79; 0,99]	0,96 [0,92; 1,00]	-0,03 [-0,05; -0,00]	
<b>Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)<sup>b</sup></b>								<b>0,8092</b>
Studienzentren mit TTR < 1. Quartil (< 51,5%)	403	241 (59,8)	405	252 (62,2)	0,89 [0,67; 1,19]	0,96 [0,86; 1,07]	-0,03 [-0,09; 0,04]	
Studienzentren mit TTR ≥ 1. Quartil – Median (51,5 – 59,0%)	699	419 (59,9)	711	457 (64,3)	0,83 [0,67; 1,04]	0,93 [0,86; 1,01]	-0,04 [-0,09; 0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ Median - < 3. Quartil (59,1 – 68%)	962	586 (60,9)	971	615 (63,3)	0,88 [0,73; 1,06]	0,96 [0,89; 1,02]	-0,03 [-0,07; 0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ 3. Quartil (> 68%)	588	451 (76,7)	598	460 (76,9)	0,99 [0,75; 1,29]	1,00 [0,94; 1,06]	-0,01 [-0,05; 0,04]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter, Gewicht und Serum-Kreatin-Kriterien<sup>b</sup></b>								<b>0,6243</b>
Mindestens ein Kriterium wird erfüllt	469	313 (66,7)	447	315 (70,5)	0,84 [0,64; 1,11]	0,95 [0,87; 1,03]	-0,04 [-0,10; 0,02]	
Kein Kriterium wird erfüllt	2207	1400 (63,4)	2242	1472 (65,7)	0,90 [0,79; 1,01]	0,96 [0,92; 1,00]	-0,02 [-0,05; 0,00]	
<b>Anatomisches Ausmaß der LE<sup>b</sup></b>								<b>0,6408</b>
Beschränkt (nicht mehr als ein Lungenlappen mit 25% Perfusionseinschränkung)	79	61 (77,2)	88	70 (79,5)	0,85 [0,41; 1,78]	0,97 [0,82; 1,14]	-0,02 [-0,14; 0,11]	
Moderat (weder beschränkt noch erheblich)	391	290 (74,2)	394	314 (79,7)	0,73 [0,52; 1,02]	0,93 [0,86; 1,00]	-0,06 [-0,12; 0,00]	
Erheblich (≥ 2 Lungenlappen mit ≥ 50% Perfusion)	356	265 (74,4)	325	247 (76,0)	0,92 [0,65; 1,31]	0,98 [0,90; 1,07]	-0,02 [-0,08; 0,05]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der TVT<sup>b</sup></b>								<b>0,9037</b>
Niedriges Risiko (Blutgerinnsel nur in der Vena poplitea)	423	249 (58,9)	440	264 (60,0)	0,95 [0,73; 1,25]	0,98 [0,88; 1,09]	-0,01 [-0,08; 0,05]	
Moderates Risiko (weder niedriges noch hohes Risiko)	569	338 (59,4)	580	359 (61,9)	0,90 [0,71; 1,14]	0,96 [0,87; 1,05]	-0,03 [-0,08; 0,03]	
Hohes Risiko (Blutgerinnsel in der Vena iliaca oder der Vena femoralis)	746	424 (56,8)	750	449 (59,9)	0,88 [0,72; 1,08]	0,95 [0,87; 1,03]	-0,03 [-0,08; 0,02]	
<b>VTE Merkmal<sup>b</sup></b>								<b>0,8555</b>
Provoziert	270	186 (68,9)	268	189 (70,5)	0,92 [0,63; 1,33]	0,97 [0,87; 1,09]	-0,02 [-0,09; 0,06]	
Unprovoziert	2403	1525 (63,5)	2418	1597 (66,0)	0,88 [0,78; 1,00]	0,96 [0,92; 1,00]	-0,03 [-0,05; -0,00]	
Die Summe der für die einzelnen Subgruppenausprägungen ausgewerteten Studienteilnehmer stimmt aufgrund fehlender Informationen zum jeweiligen Subgruppenmerkmal nicht mit der Gesamtzahl der betrachteten Studienteilnehmer überein.								
<sup>1</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert.								
<sup>a</sup> Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung.								
<sup>b</sup> A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse.								
<sup>c</sup> Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA.								
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus. LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie.								

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Fazit Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse (ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)“:

Bei der Subgruppenanalysen nach „Volkszugehörigkeit“ lag der p-Wert des Interaktionsterms bei  $< 0,2$  und gab damit einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin und dem Subgruppenmerkmal.

Für die restlichen Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

Es wurde kein Heterogenitätstest durchgeführt, da „Volkszugehörigkeit“ nur zwei Ausprägungen enthält. Für die Subgruppenanalysen nach „Volkszugehörigkeit“ war in beiden Subgruppenausprägungen kein maßgeblicher Unterschied zwischen Apixaban und der ZVT Enoxaparin/Warfarin nachgewiesen.



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

**4.3.1.3.2.15 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Schwerwiegende UE (SUE)**

Tabelle 4-150: Endpunkt: Schwerwiegende UE (SUE) (einschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte) - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Schwerwiegende UE (SUE) (einschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)</b>								
<b>Alle Patienten</b>	2676	417 (15,6)	2689	410 (15,2)	1,02 [0,88; 1,19]	1,02 [0,90; 1,15]	0,00 [-0,02; 0,02]	<b>0,7795</b>
<b>Indexereignis<sup>a</sup></b>								<b>0,3638</b>
LE (mit oder ohne TVT)	928	174 (18,8)	902	178 (19,7)	0,94 [0,74; 1,18]	0,95 [0,79; 1,15]	-0,01 [-0,05; 0,03]	
Nur TVT	1738	242 (13,9)	1773	231 (13,0)	1,08 [0,89; 1,31]	1,07 [0,90; 1,26]	0,01 [-0,01; 0,03]	
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>								<b>0,9827</b>
Männer	1561	221 (14,2)	1591	221 (13,9)	1,02 [0,84; 1,25]	1,02 [0,86; 1,21]	0,00 [-0,02; 0,03]	
Frauen	1115	196 (17,6)	1098	189 (17,2)	1,01 [0,81; 1,26]	1,01 [0,84; 1,21]	0,00 [-0,03; 0,03]	
<b>Alter I<sup>b</sup></b>								<b>0,6276</b>
< 65 Jahre	1725	217 (12,6)	1753	230 (13,1)	0,95 [0,78; 1,16]	0,96 [0,81; 1,14]	-0,01 [-0,03; 0,02]	
65 - < 75 Jahre	553	94 (17,0)	566	89 (15,7)	1,08 [0,79; 1,49]	1,07 [0,82; 1,39]	0,01 [-0,03; 0,06]	
≥ 75 Jahre	398	106 (26,6)	370	91 (24,6)	1,11 [0,80; 1,54]	1,08 [0,85; 1,38]	0,02 [-0,04; 0,08]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter II<sup>b</sup></b>								<b>0,5347</b>
< 75 Jahre	2278	311 (13,7)	2319	319 (13,8)	0,99 [0,83; 1,17]	0,99 [0,86; 1,14]	-0,00 [-0,02; 0,02]	
≥ 75 Jahre	398	106 (26,6)	370	91 (24,6)	1,11 [0,80; 1,54]	1,08 [0,85; 1,38]	0,02 [-0,04; 0,08]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,3297</b>
Schwerwiegend oder moderat (≤ 30 oder > 30 - ≤ 50 mL/min)	175	54 (30,9)	163	48 (29,4)	1,07 [0,67; 1,71]	1,05 [0,76; 1,45]	0,01 [-0,08; 0,11]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	119 (21,7)	544	100 (18,4)	1,23 [0,91; 1,66]	1,18 [0,93; 1,50]	0,04 [-0,01; 0,08]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	215 (12,5)	1756	232 (13,2)	0,93 [0,77; 1,14]	0,94 [0,79; 1,12]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung II (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,4360</b>
Schwerwiegend (≤ 30 mL/min)	14	8 (57,1)	15	10 (66,7)	0,71 [0,16; 3,16]	0,87 [0,47; 1,61]	-0,10 [-0,45; 0,25]	
Moderat (> 30 - ≤ 50 mL/min)	161	46 (28,6)	148	38 (25,7)	1,16 [0,70; 1,91]	1,11 [0,77; 1,61]	0,03 [-0,07; 0,13]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	119 (21,7)	544	100 (18,4)	1,23 [0,91; 1,66]	1,18 [0,93; 1,50]	0,04 [-0,01; 0,08]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	215 (12,5)	1756	232 (13,2)	0,93 [0,77; 1,14]	0,94 [0,79; 1,12]	-0,01 [-0,03; 0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Body Mass Index (BMI) I<sup>b</sup></b>								<b>0,4121</b>
≤ 28 kg/m <sup>2</sup>	1359	214 (15,7)	1356	198 (14,6)	1,09 [0,89; 1,35]	1,08 [0,90; 1,29]	0,01 [-0,01; 0,04]	
> 28 - ≤ 33 kg/m <sup>2</sup>	779	102 (13,1)	799	118 (14,8)	0,87 [0,65; 1,16]	0,89 [0,69; 1,13]	-0,01 [-0,05; 0,02]	
> 33 kg/m <sup>2</sup>	523	99 (18,9)	515	91 (17,7)	1,07 [0,78; 1,47]	1,05 [0,82; 1,37]	0,01 [-0,04; 0,05]	
<b>Body Mass Index (BMI) II<sup>b</sup></b>								<b>0,9289</b>
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	725	128 (7,7)	711	121 (17,0)	1,05 [0,80; 1,38]	1,04 [0,83; 1,31]	0,01 [-0,03; 0,05]	
> 25 - ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	999	135 (13,5)	1029	144 (14,0)	0,95 [0,74; 1,23]	0,96 [0,77; 1,19]	-0,00 [-0,03; 0,03]	
> 30 - ≤ 35 kg/m <sup>2</sup>	575	81 (14,1)	587	76 (12,9)	1,10 [0,79; 1,54]	1,09 [0,81; 1,45]	0,01 [-0,03; 0,05]	
> 35 kg/m <sup>2</sup>	362	71 (19,6)	343	66 (19,2)	0,99 [0,68; 1,45]	1,00 [0,74; 1,34]	-0,00 [-0,06; 0,06]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Gewicht<sup>b</sup></b>								<b>0,5181</b>
≤ 60 kg	230	50 (21,7)	243	55 (22,6)	0,95 [0,62; 1,47]	0,96 [0,69; 1,35]	-0,01 [-0,08; 0,07]	
> 60 - < 100 kg	1920	287 (14,9)	1924	267 (13,9)	1,09 [0,91; 1,30]	1,07 [0,92; 1,25]	0,01 [-0,01; 0,03]	
≥ 100 kg	521	80 (15,4)	518	88 (17,0)	0,89 [0,64; 1,24]	0,91 [0,69; 1,19]	-0,02 [-0,06; 0,02]	
<b>Ethnie<sup>b</sup></b>								<b>0,3341</b>
Weiß	2205	334 (15,1)	2229	341 (15,3)	0,99 [0,84; 1,16]	0,99 [0,86; 1,13]	-0,00 [-0,02; 0,02]	
Schwarz oder Afroamerikaner	106	25 (23,6)	98	14 (14,3)	1,83 [0,90; 3,75]	1,64 [0,92; 2,95]	0,09 [-0,01; 0,20]	
Asiatisch	227	30 (13,2)	226	30 (13,3)	1,00 [0,58; 1,72]	1,00 [0,62; 1,60]	0,00 [-0,06; 0,06]	
Andere	93	21 (22,6)	86	15 (17,4)	1,29 [0,59; 2,78]	1,20 [0,69; 2,11]	0,05 [-0,05; 0,16]	
<b>Volkszugehörigkeit<sup>b,c</sup></b>								<b>0,6871</b>
Latein- amerikanisch	19	7 (36,8)	18	4 (22,2)	1,99 [0,48; 8,22]	1,65 [0,59; 4,62]	0,15 [-0,14; 0,44]	
Nicht latein- amerikanisch	363	83 (22,9)	376	62 (16,5)	1,50 [1,04; 2,16]	1,39 [1,03; 1,87]	0,06 [0,01; 0,12]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Geographische Region<sup>b</sup></b>								<b>0,2362</b>
Nordamerika	529	109 (20,6)	546	88 (16,1)	1,35 [0,99; 1,84]	1,28 [0,99; 1,65]	0,04 [-0,00; 0,09]	
Lateinamerika	150	27 (18,0)	152	27 (17,8)	1,01 [0,56; 1,82]	1,01 [0,62; 1,64]	0,00 [-0,08; 0,09]	
Europa/Mittlerer Osten/Afrika	1719	242 (14,1)	1704	257 (15,1)	0,91 [0,75; 1,10]	0,92 [0,79; 1,08]	-0,01 [-0,04; 0,01]	
Asien/Pazifischer Raum	278	39 (14,0)	287	38 (13,2)	1,07 [0,66; 1,73]	1,06 [0,70; 1,60]	0,01 [-0,05; 0,06]	
<b>Gebrechlichkeit<sup>b</sup></b>								<b>0,3306</b>
Ja	45	22 (48,9)	52	20 (38,5)	1,52 [0,68; 3,39]	1,28 [0,79; 2,07]	0,11 [-0,09; 0,30]	
Sonstig	2631	395 (15,0)	2637	390 (14,8)	1,01 [0,87; 1,18]	1,01 [0,89; 1,15]	0,00 [-0,02; 0,02]	
<b>Aktiver Krebs<sup>b</sup></b>								<b>0,6817</b>
Ja	87	38 (43,7)	80	37 (46,3)	0,90 [0,49; 1,66]	0,94 [0,67; 1,33]	-0,02 [-0,17; 0,13]	
Nein	2589	379 (14,6)	2609	373 (14,3)	1,02 [0,88; 1,20]	1,02 [0,89; 1,16]	0,00 [-0,01; 0,02]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)<sup>b</sup></b>								<b>0,7968</b>
Studienzentren mit TTR < 1. Quartil (< 51.5%)	403	56 (13,9)	405	54 (13,3)	1,03 [0,69; 1,55]	1,03 [0,73; 1,45]	0,01 [-0,04; 0,06]	
Studienzentren mit TTR ≥ 1. Quartil – Median (51,5 – 59,0%)	699	107 (15,3)	711	105 (14,8)	1,05 [0,78; 1,40]	1,04 [0,81; 1,33]	0,01 [-0,03; 0,04]	
Studienzentren mit TTR ≥ Median - < 3. Quartil (59,1 – 68%)	962	141 (14,7)	971	151 (15,6)	0,92 [0,72; 1,18]	0,93 [0,76; 1,15]	-0,01 [-0,04; 0,02]	
Studienzentren mit TTR ≥ 3. Quartil (> 68%)	588	107 (18,2)	598	98 (16,4)	1,13 [0,84; 1,53]	1,11 [0,86; 1,43]	0,02 [-0,03; 0,06]	
<b>Alter; Gewicht und Serum-Kreatin-Kriterien<sup>b</sup></b>								<b>0,6769</b>
Mindestens ein Kriterium wird erfüllt	469	125 (26,7)	447	113 (25,3)	1,07 [0,80; 1,44]	1,05 [0,85; 1,31]	0,01 [-0,04; 0,07]	
Kein Kriterium wird erfüllt	2207	292 (13,2)	2242	297 (13,2)	0,99 [0,83; 1,18]	0,99 [0,85; 1,15]	-0,00 [-0,02; 0,02]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der LE<sup>b</sup></b>								<b>0,0632</b>
Beschränkt (nicht mehr als ein Lungenlappen mit 25% Perfusionseinschränkung)	79	18 (22,8)	88	20 (22,7)	1,01 [0,49; 2,08]	1,01 [0,57; 1,78]	0,00 [-0,12; 0,13]	
Moderat (weder beschränkt noch erheblich)	391	82 (21,0)	394	70 (17,8)	1,22 [0,86; 1,74]	1,18 [0,88; 1,57]	0,03 [-0,02; 0,09]	
Erheblich (≥ 2 Lungenlappen mit ≥ 50% Perfusion)	356	56 (15,7)	325	72 (22,2)	0,66 [0,45; 0,97]	0,71 [0,52; 0,98]	-0,06 [-0,12; -0,00]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der TVT<sup>b</sup></b>								<b>0,0133</b>
Niedriges Risiko (Blutgerinnsel nur in der Vena poplitea)	423	51 (12,1)	440	56 (12,7)	0,95 [0,63; 1,42]	0,95 [0,67; 1,36]	-0,01 [-0,05; 0,04]	
Moderates Risiko (weder niedriges noch hohes Risiko)	569	82 (14,4)	580	52 (9,0)	1,71 [1,18; 2,47]	1,60 [1,16; 2,23]	0,05 [0,02; 0,09]	
Hohes Risiko (Blutgerinnsel in der Vena iliaca oder der Vena femoralis)	746	109 (14,6)	750	123 (16,4)	0,87 [0,66; 1,16]	0,89 [0,70; 1,13]	-0,02 [-0,05; 0,02]	
<b>VTE Merkmal<sup>b</sup></b>								<b>0,1896</b>
Provoziert	270	48 (17,8)	268	58 (21,6)	0,78 [0,51; 1,19]	0,82 [0,58; 1,15]	-0,04 [-0,11; 0,03]	
Unprovoziert	2403	367 (15,3)	2418	351 (14,5)	1,06 [0,90; 1,24]	1,05 [0,92; 1,20]	0,01 [-0,01; 0,03]	
Die Summe der für die einzelnen Subgruppenausprägungen ausgewerteten Studienteilnehmer stimmt aufgrund fehlender Informationen zum jeweiligen Subgruppenmerkmal nicht mit der Gesamtzahl der betrachteten Studienteilnehmer überein.								
<sup>1</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert.								
<sup>a</sup> Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung.								
<sup>b</sup> A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse.								
<sup>c</sup> Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA.								
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus. LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie; n.b. = nicht bestimmbar.								

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)



Fazit Endpunkt: „Schwerwiegende UE (SUE) (einschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)“:

Ein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin ergab sich mit einem p-Wert  $< 0,05$  bei dem Subgruppenmerkmal „Anatomisches Ausmaß der TVT“.

Bei den Subgruppenanalysen nach „Anatomisches Ausmaß der LE“ und „VTE Merkmal“ lagen die p-Werte des Interaktionsterms bei  $< 0,2$  und gaben damit einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin und dem Subgruppenmerkmal.

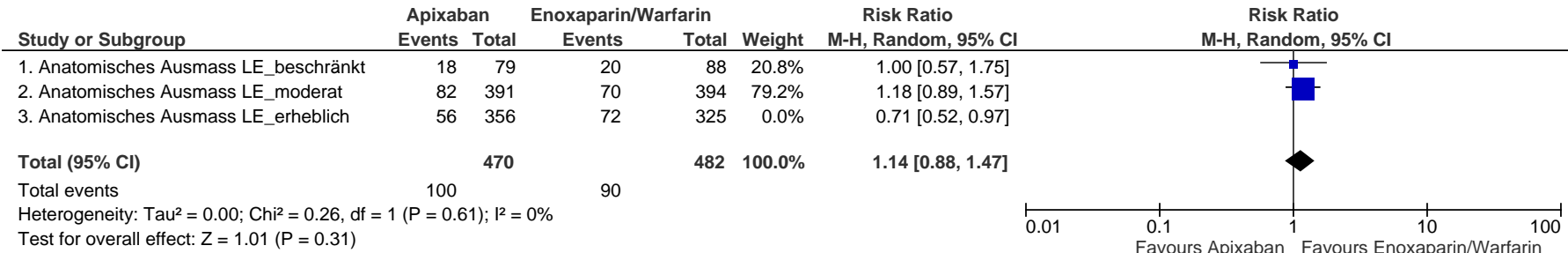
Für die restlichen Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikation. Für „Volkszugehörigkeit“ ist zu berücksichtigen, dass die Information zu diesem Subgruppenmerkmal für den größten Teil der Studienteilnehmer nicht verfügbar ist.

Für die Subgruppenanalysen nach „VTE Merkmal“, bei dem nur zwei Ausprägungen vorlagen, war kein maßgeblicher Unterschied zwischen Apixaban und der ZVT Enoxaparin/Warfarin in beiden Subgruppenausprägungen nachgewiesen.

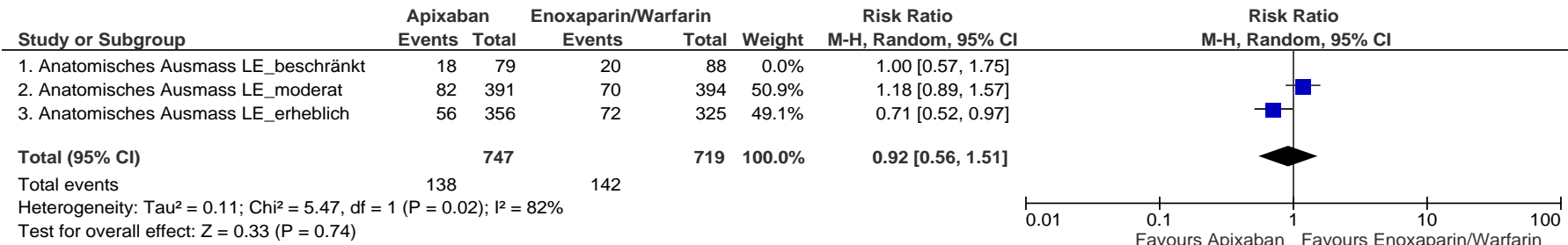
Für das Subgruppenmerkmal „Anatomisches Ausmaß der LE“, bei dem ein zum Niveau  $\alpha = 0,2$  signifikanter Interaktionsterm und mehr als zwei Subgruppenausprägungen vorlagen, wurden paarweise Heterogenitätstests durchgeführt, um homogene Subgruppenausprägungen zu poolen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse im Rahmen der paarweisen Vergleiche dargestellt.

**Anatomisches Ausmaß der LE beschränkt vs. moderat:**



**Anatomisches Ausmaß der LE moderat vs. erheblich:**



**Anatomisches Ausmaß der LE beschränkt vs. erheblich:**

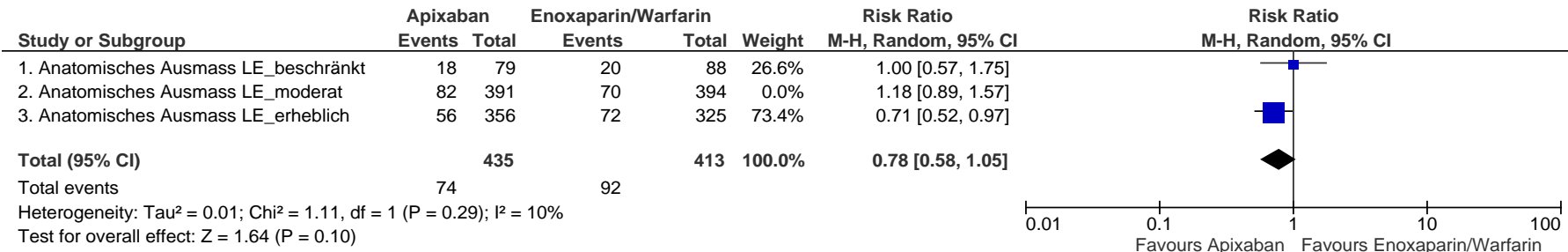


Abbildung 44: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Schwerwiegende UE (SUE) (einschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)“

In Abbildung 44 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ veranschaulicht. Die Effekte der Ausprägungen „Ausmaß beschränkt“ (*limited*) und „Ausmaß moderat“ (*moderate*) sind homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich die folgenden Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal „Anatomisches Ausmaß der LE“: Erhebliches (*extensive*) Ausmaß und beschränktes bis moderates (*limited to moderate*) Ausmaß (gepoolt).

**Nach dem Poolen:**

**Anatomisches Ausmaß der LE erheblich vs. beschränkt bis moderat:**

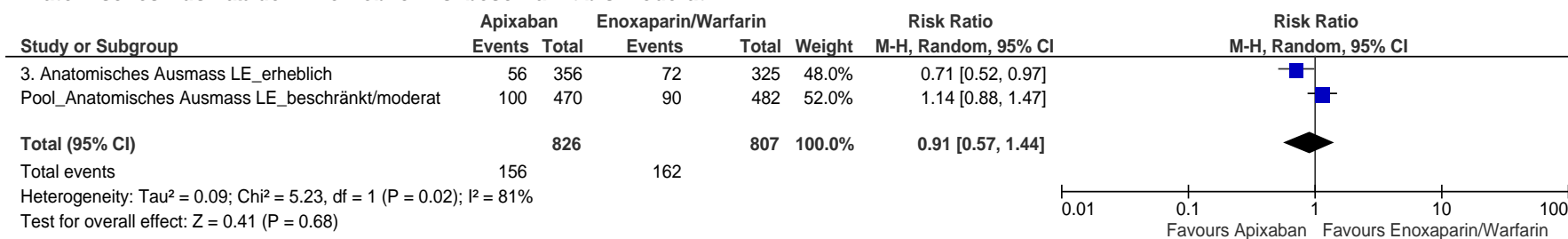


Abbildung 45: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Schwerwiegende UE (SUE) (einschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)“

In Abbildung 45 wird das Ergebnis der gepoolten Subgruppenanalyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden Ausprägungen sind heterogen, wobei Patienten mit dem LE Ausmaß erheblich (*extensive*) ein signifikant geringeres Risiko für ein Event aufweisen als unter der ZVT (RR=0,71; 95%-KI: [0,52; 0,97]) und für Patienten mit einer LE, deren anatomisches Ausmaß beschränkt bis moderat (*limited to moderate*) ist, weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

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

Tabelle 4-151: Endpunkt: Schwerwiegende UE (SUE) (ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte) - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Schwerwiegende UE (SUE) (ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)</b>								
<b>Alle Patienten</b>	2676	343 (12,8)	2689	308 (11,5)	1,13 [0,96; 1,33]	1,11 [0,96; 1,29]	0,01 [-0,00; 0,03]	<b>0,1413</b>
<b>Indexereignis<sup>a</sup></b>								
LE (mit oder ohne TVT)	928	144 (15,5)	902	143 (15,9)	0,97 [0,76; 1,25]	0,98 [0,79; 1,21]	-0,00 [-0,04; 0,03]	<b>0,1400</b>
Nur TVT	1738	198 (11,4)	1773	165 (9,3)	1,25 [1,01; 1,56]	1,22 [1,01; 1,49]	0,02 [0,00; 0,04]	
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>								
Männer	1561	184 (11,8)	1591	174 (10,9)	1,09 [0,87; 1,36]	1,08 [0,89; 1,31]	0,01 [-0,01; 0,03]	<b>0,5734</b>
Frauen	1115	159 (14,3)	1098	134 (12,2)	1,18 [0,92; 1,51]	1,15 [0,93; 1,43]	0,02 [-0,01; 0,05]	
<b>Alter I<sup>b</sup></b>								
< 65 Jahre	1725	183 (10,6)	1753	177 (10,1)	1,06 [0,85; 1,32]	1,05 [0,87; 1,28]	0,00 [-0,02; 0,02]	<b>0,5039</b>
65 - < 75 Jahre	553	72 (13,0)	566	67 (11,8)	1,10 [0,77; 1,56]	1,08 [0,80; 1,48]	0,01 [-0,02; 0,05]	
≥ 75 Jahre	398	88 (22,1)	370	64 (17,3)	1,36 [0,95; 1,94]	1,28 [0,96; 1,71]	0,05 [-0,01; 0,10]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter II<sup>b</sup></b>								<b>0,2521</b>
< 75 Jahre	2278	255 (11,2)	2319	244 (10,5)	1,07 [0,88; 1,28]	1,06 [0,90; 1,25]	0,01 [-0,01; 0,02]	
≥ 75 Jahre	398	88 (22,1)	370	64 (17,3)	1,36 [0,95; 1,94]	1,28 [0,96; 1,71]	0,05 [-0,01; 0,10]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,2831</b>
Schwerwiegend oder moderat (≤ 30 oder > 30 - ≤ 50 mL/min)	175	41 (23,4)	163	30 (18,4)	1,34 [0,79; 2,27]	1,26 [0,83; 1,91]	0,05 [-0,04; 0,13]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	98 (17,9)	544	77 (14,2)	1,32 [0,95; 1,83]	1,26 [0,96; 1,66]	0,04 [-0,00; 0,08]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	176 (10,2)	1756	180 (10,3)	0,99 [0,80; 1,24]	0,99 [0,82; 1,21]	-0,00 [-0,02; 0,02]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung II (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,4616</b>
Schwerwiegend (≤ 30 mL/min)	14	4 (28,6)	15	3 (20,0)	1,51 [0,28; 8,06]	1,43 [0,31; 6,55]	0,08 [-0,19; 0,35]	
Moderat (> 30 - ≤ 50 mL/min)	161	37 (23,0)	148	27 (18,2)	1,32 [0,76; 2,30]	1,25 [0,80; 1,93]	0,05 [-0,04; 0,14]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	98 (17,9)	544	77 (14,2)	1,32 [0,95; 1,83]	1,26 [0,96; 1,66]	0,04 [-0,00; 0,08]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	176 (10,2)	1756	180 (10,3)	0,99 [0,80; 1,24]	0,99 [0,82; 1,21]	-0,00 [-0,02; 0,02]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Body Mass Index (BMI) I<sup>b</sup></b>								<b>0,1671</b>
≤ 28 kg/m <sup>2</sup>	1359	170 (12,5)	1356	144 (10,6)	1,20 [0,95; 1,52]	1,18 [0,96; 1,45]	0,02 [-0,00; 0,04]	
> 28 - ≤ 33 kg/m <sup>2</sup>	779	86 (11,0)	799	98 (12,3)	0,89 [0,65; 1,21]	0,90 [0,69; 1,18]	-0,01 [-0,04; 0,02]	
> 33 kg/m <sup>2</sup>	523	85 (16,3)	515	65 (12,6)	1,32 [0,93; 1,87]	1,26 [0,94; 1,70]	0,03 [-0,01; 0,07]	
<b>Body Mass Index (BMI) II<sup>b</sup></b>								<b>0,6611</b>
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	725	103 (14,2)	711	87 (12,2)	1,20 [0,88; 1,63]	1,17 [0,90; 1,53]	0,02 [-0,01; 0,06]	
> 25 - ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	999	109 (10,9)	1029	114 (11,1)	0,98 [0,74; 1,29]	0,98 [0,76; 1,25]	-0,00 [-0,03; 0,03]	
> 30 - ≤ 35 kg/m <sup>2</sup>	575	68 (11,8)	587	60 (10,2)	1,18 [0,81; 1,70]	1,16 [0,83; 1,60]	0,01 [-0,03; 0,05]	
> 35 kg/m <sup>2</sup>	362	61 (16,9)	343	46 (13,4)	1,26 [0,83; 1,92]	1,22 [0,86; 1,73]	0,03 [-0,02; 0,08]	
<b>Gewicht<sup>b</sup></b>								<b>0,3967</b>
≤ 60 kg	230	38 (16,5)	243	38 (15,6)	1,07 [0,65; 1,75]	1,06 [0,70; 1,59]	0,01 [-0,06; 0,08]	
> 60 - < 100 kg	1920	237 (12,3)	1924	198 (10,3)	1,22 [1,00; 1,49]	1,19 [1,00; 1,43]	0,02 [0,00; 0,04]	
≥ 100 kg	521	68 (13,1)	518	72 (13,9)	0,93 [0,65; 1,33]	0,94 [0,69; 1,28]	-0,01 [-0,05; 0,03]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ethnie<sup>b</sup></b>								<b>0,4237</b>
Weiß	2205	279 (12,7)	2229	260 (11,7)	1,09 [0,91; 1,31]	1,08 [0,92; 1,27]	0,01 [-0,01; 0,03]	
Schwarz oder Afroamerikaner	106	21 (19,8)	98	12 (12,2)	1,81 [0,84; 3,89]	1,65 [0,87; 3,14]	0,07 [-0,03; 0,17]	
Asiatisch	227	20 (8,8)	226	18 (8,0)	1,12 [0,58; 2,18]	1,11 [0,60; 2,05]	0,01 [-0,04; 0,06]	
Andere	93	17 (18,3)	86	9 (10,5)	1,80 [0,73; 4,41]	1,60 [0,79; 3,26]	0,09 [0,00; 0,18]	
<b>Volkszugehörigkeit<sup>b,c</sup></b>								<b>0,9892</b>
Latein- amerikanisch	19	6 (31,6)	18	4 (22,2)	1,58 [0,37; 6,74]	1,40 [0,48; 4,09]	0,10 [-0,19; 0,38]	
Nicht latein- amerikanisch	363	70 (19,3)	376	48 (12,8)	1,63 [1,09; 2,43]	1,51 [1,08; 2,12]	0,07 [0,01; 0,12]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Geographische Region<sup>b</sup></b>								<b>0,4027</b>
Nordamerika	529	92 (17,4)	546	70 (12,8)	1,43 [1,02; 2,00]	1,36 [1,02; 1,81]	0,05 [0,00; 0,09]	
Lateinamerika	150	23 (15,3)	152	18 (11,8)	1,34 [0,69; 2,60]	1,29 [0,73; 2,29]	0,04 [-0,04; 0,11]	
Europa/ Mittlerer Osten/Afrika	1719	202 (11,8)	1704	195 (11,4)	1,02 [0,82; 1,25]	1,01 [0,84; 1,22]	0,00 [-0,02; 0,02]	
Asien/Pazifischer Raum	278	26 (9,4)	287	25 (8,7)	1,08 [0,61; 1,93]	1,08 [0,64; 1,82]	0,01 [-0,04; 0,05]	
<b>Gebrechlichkeit<sup>b</sup></b>								<b>0,1935</b>
Ja	45	16 (35,6)	52	11 (21,2)	1,97 [0,80; 4,87]	1,64 [0,83; 3,22]	0,12 [-0,05; 0,29]	
Sonstig	2631	327 (12,4)	2637	297 (11,3)	1,11 [0,94; 1,31]	1,10 [0,95; 1,27]	0,01 [-0,01; 0,03]	
<b>Aktiver Krebs<sup>b</sup></b>								<b>0,6289</b>
Ja	87	31 (35,6)	80	29 (36,3)	0,96 [0,51; 1,81]	0,98 [0,65; 1,47]	-0,01 [-0,16; 0,14]	
Nein	2589	312 (12,1)	2609	279 (10,7)	1,14 [0,96; 1,35]	1,12 [0,96; 1,31]	0,01 [-0,00; 0,03]	



Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)<sup>b</sup></b>								<b>0,6234</b>
Studienzentren mit TTR < 1. Quartil (< 51.5%)	403	47 (11,7)	405	37 (9,1)	1,29 [0,82; 2,04]	1,25 [0,84; 1,88]	0,03 [-0,01; 0,07]	
Studienzentren mit TTR ≥ 1. Quartil – Median (51,5 – 59,0%)	699	91 (13,0)	711	79 (11,1)	1,20 [0,87; 1,66]	1,17 [0,88; 1,56]	0,02 [-0,01; 0,05]	
Studienzentren mit TTR ≥ Median - < 3. Quartil (59,1 – 68%)	962	111 (11,5)	971	114 (11,7)	0,97 [0,73; 1,28]	0,97 [0,76; 1,24]	-0,00 [-0,03; 0,03]	
Studienzentren mit TTR ≥ 3. Quartil (> 68%)	588	90 (15,3)	598	77 (12,9)	1,22 [0,88; 1,70]	1,19 [0,90; 1,58]	0,02 [-0,02; 0,06]	
<b>Alter, Gewicht und Serum-Kreatin-Kriterien<sup>b</sup></b>								<b>0,3903</b>
Mindestens ein Kriterium wird erfüllt	469	101 (21,5)	447	79 (17,7)	1,28 [0,92; 1,77]	1,22 [0,94; 1,59]	0,04 [-0,01; 0,09]	
Kein Kriterium wird erfüllt	2207	242 (11,0)	2242	229 (10,2)	1,07 [0,89; 1,30]	1,07 [0,90; 1,26]	0,01 [-0,01; 0,03]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der LE<sup>b</sup></b>								<b>0,1959</b>
Beschränkt (nicht mehr als ein Lungen-lappen mit 25% Perfusion-einschränkung)	79	14 (17,7)	88	18 (20,5)	0,84 [0,38; 1,82]	0,86 [0,46; 1,65]	-0,03 [-0,14; 0,09]	
Moderat (weder beschränkt noch erheblich)	391	66 (16,9)	394	57 (14,5)	1,20 [0,81; 1,76]	1,16 [0,84; 1,61]	0,03 [-0,02; 0,08]	
Erheblich (≥ 2 Lungenlappen mit ≥ 50% Perfusion)	356	47 (13,2)	325	57 (17,5)	0,72 [0,47; 1,10]	0,76 [0,53; 1,08]	-0,04 [-0,10; 0,01]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der TVT<sup>b</sup></b>								<b>0,0470</b>
Niedriges Risiko (Blutgerinnsel nur in der Vena poplitea)	423	39 (9,2)	440	40 (9,1)	1,02 [0,64; 1,61]	1,02 [0,67; 1,54]	0,00 [-0,04; 0,04]	
Moderates Risiko (weder niedriges noch hohes Risiko)	569	68 (12,0)	580	38 (6,6)	1,93 [1,28; 2,93]	1,82 [1,24; 2,66]	0,05 [0,02; 0,09]	
Hohes Risiko (Blutgerinnsel in der Vena iliaca oder der Vena femoralis)	746	91 (12,2)	750	87 (11,6)	1,06 [0,78; 1,45]	1,05 [0,80; 1,39]	0,01 [-0,03; 0,04]	
<b>VTE Merkmal<sup>b</sup></b>								<b>0,4615</b>
Provoziert	270	38 (14,1)	268	39 (14,6)	0,96 [0,59; 1,55]	0,96 [0,64; 1,46]	-0,00 [-0,06; 0,06]	
Unprovoziert	2403	305 (12,7)	2418	268 (11,1)	1,16 [0,97; 1,38]	1,14 [0,98; 1,33]	0,02 [-0,00; 0,03]	
Die Summe der für die einzelnen Subgruppenausprägungen ausgewerteten Studienteilnehmer stimmt aufgrund fehlender Informationen zum jeweiligen Subgruppenmerkmal nicht mit der Gesamtzahl der betrachteten Studienteilnehmer überein.								
<sup>1</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert.								
<sup>a</sup> Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung.								
<sup>b</sup> A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse.								
<sup>c</sup> Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA.								
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus. LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie; n.b. = nicht bestimmbar.								

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Fazit Endpunkt: „Schwerwiegende UE (SUE) (ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)“:

Ein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin ergab sich mit einem p-Wert  $< 0,05$  bei dem Subgruppenmerkmal „Anatomisches Ausmaß der TVT“.

Für die Subgruppenanalysen nach „Indexereignis“, „Body Mass Index (BMI) I“, „Gebrechlichkeit“ und „Anatomisches Ausmaß der LE“ lagen die p-Werte des Interaktionsterms bei  $< 0,2$  und gaben damit einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin und dem Subgruppenmerkmal.

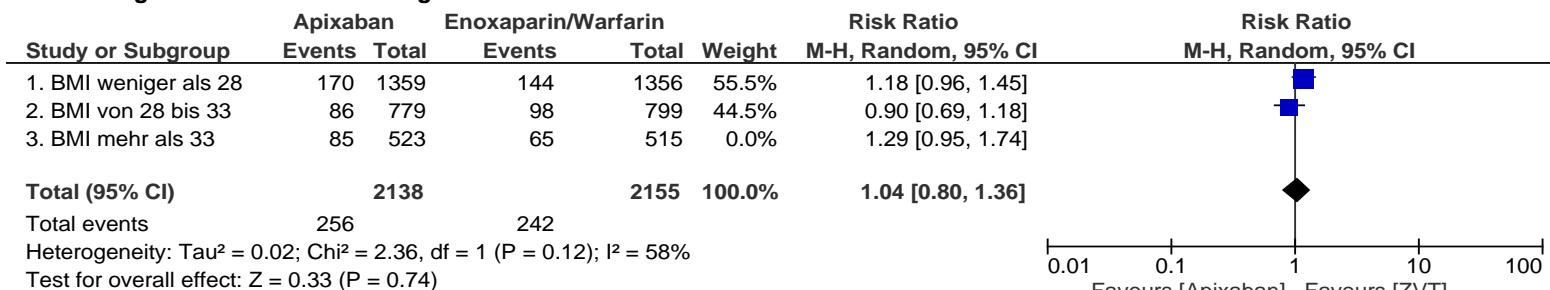
Für die restlichen Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikation. Für „Volkszugehörigkeit“ ist zu berücksichtigen, dass die Information zu diesem Subgruppenmerkmal für den größten Teil der Studienteilnehmer nicht verfügbar ist.

Für die Subgruppenanalysen nach „Indexereignis“ und „Gebrechlichkeit“, bei denen nur zwei Ausprägungen vorlagen, zeigte Apixaban keinen maßgeblichen Unterschied von der ZVT Enoxaparin/Warfarin. Für „Anatomisches Ausmaß der TVT“, bei dem ein Beleg auf einer Interaktion nachgewiesen war, liegen die Effektrichtungen ebenfalls über alle Subgruppen gleich wie in der Gesamtpopulation.

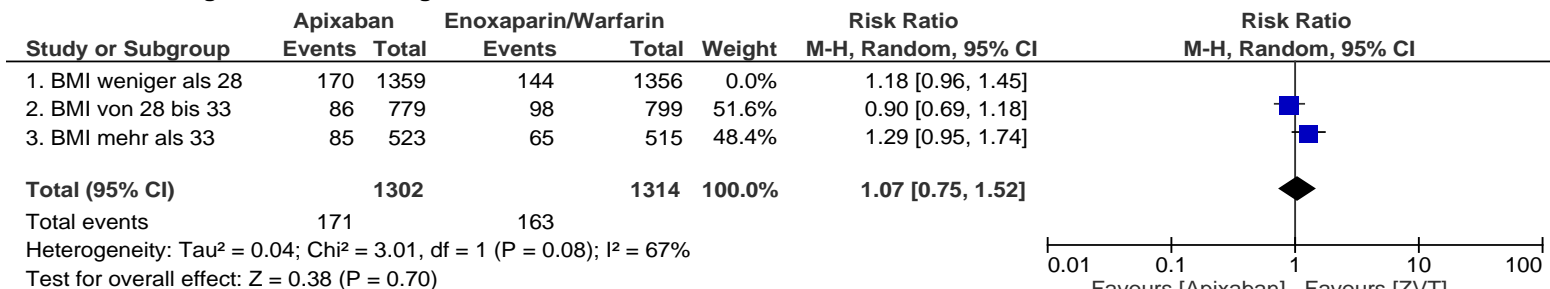
Für „Body Mass Index (BMI) I“ und das Subgruppenmerkmal „Anatomisches Ausmaß der LE“, bei dem ein zum Niveau  $\alpha = 0,2$  signifikanter Interaktionsterm und mehr als zwei Subgruppenausprägungen vorlagen, wurden paarweise Heterogenitätstests durchgeführt, um homogene Subgruppenausprägungen zu poolen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse im Rahmen der paarweisen Vergleiche dargestellt.

**BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 28 - ≤ 33 kg/m<sup>2</sup>:**



**BMI > 28 - ≤ 33 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 33 kg/m<sup>2</sup>:**



**BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 33 kg/m<sup>2</sup>:**

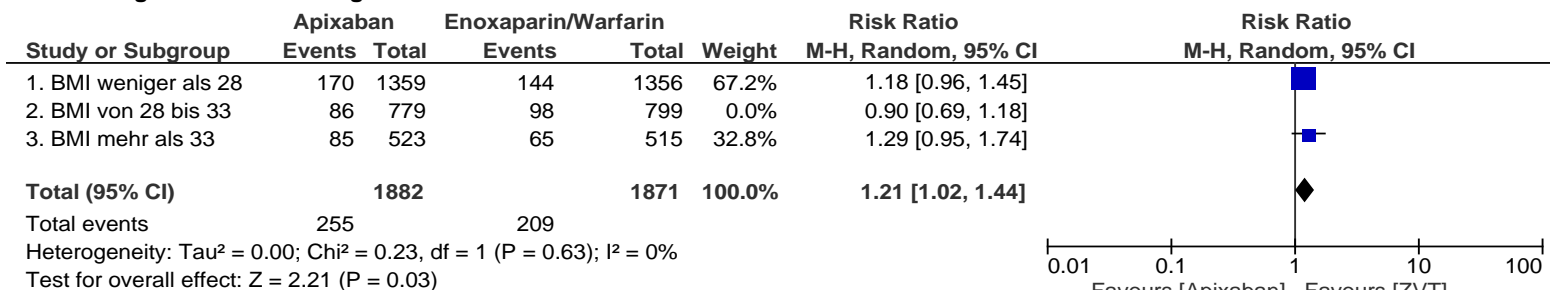


Abbildung 46: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Schwerwiegende UE (SUE) (ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)“

In Abbildung 46 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ veranschaulicht. Die Effekte der BMI Kategorien „ BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup>“ und „BMI > 33 kg/m<sup>2</sup>“ sind homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich die folgenden Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal „BMI (Body Mass Index) I“: BMI > 28 bis 33 kg/m<sup>2</sup> und BMI ≤ 28 oder > 33 kg/m<sup>2</sup> (gepoolt).

**Nach dem Poolen:**

**BMI > 28 - ≤ 33 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI ≤28 oder > 33 kg/m<sup>2</sup>:**

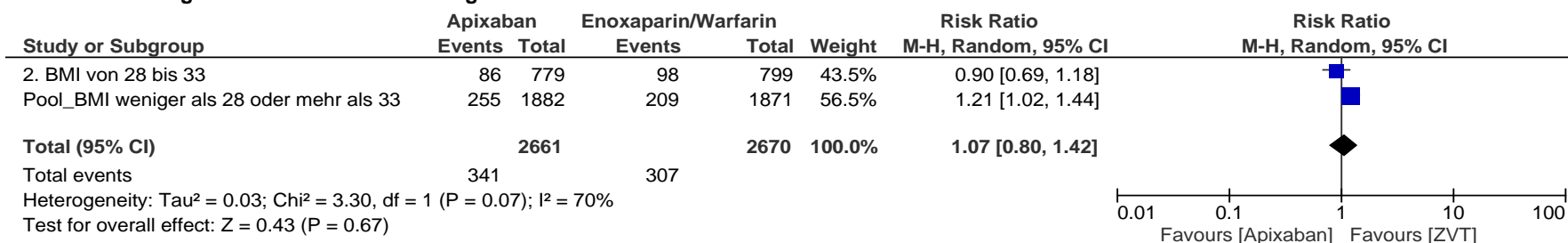
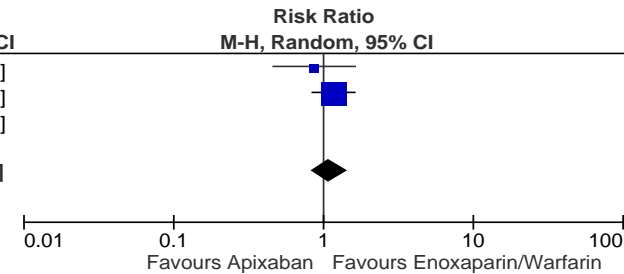


Abbildung 47: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Schwerwiegende UE (SUE) (ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)“

In Abbildung 47 wird das Ergebnis der gepoolten Subgruppenanalyse des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden Ausprägungen sind heterogen, wobei für beide Subgruppenausprägungen dennoch weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

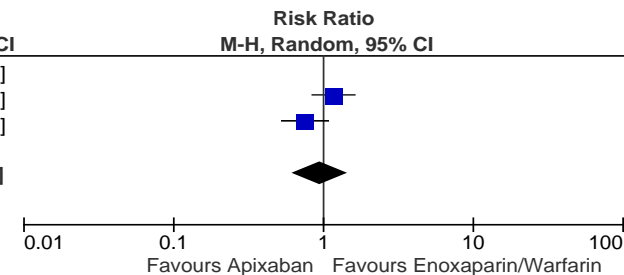
**Anatomisches Ausmaß der LE beschränkt vs. moderat:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
1. Anatomisches Ausmass LE_beschränkt	14	79	18	88	21.1%	0.87 [0.46, 1.62]
2. Anatomisches Ausmass LE_moderat	66	391	57	394	78.9%	1.17 [0.84, 1.62]
3. Anatomisches Ausmass LE_erheblich	47	356	57	325	0.0%	0.75 [0.53, 1.07]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>470</b>		<b>482</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.10 [0.82, 1.46]</b>
Total events	80		75			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.68, df = 1 (P = 0.41); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.62 (P = 0.54)						



**Anatomisches Ausmaß der LE moderat vs. erheblich:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
1. Anatomisches Ausmass LE_beschränkt	14	79	18	88	0.0%	0.87 [0.46, 1.62]
2. Anatomisches Ausmass LE_moderat	66	391	57	394	51.4%	1.17 [0.84, 1.62]
3. Anatomisches Ausmass LE_erheblich	47	356	57	325	48.6%	0.75 [0.53, 1.07]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>747</b>		<b>719</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.94 [0.61, 1.45]</b>
Total events	113		114			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.07; Chi <sup>2</sup> = 3.17, df = 1 (P = 0.07); I <sup>2</sup> = 68%						
Test for overall effect: Z = 0.27 (P = 0.79)						



**Anatomisches Ausmaß der LE beschränkt vs. erheblich:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
1. Anatomisches Ausmass LE_beschränkt	14	79	18	88	24.2%	0.87 [0.46, 1.62]
2. Anatomisches Ausmass LE_moderat	66	391	57	394	0.0%	1.17 [0.84, 1.62]
3. Anatomisches Ausmass LE_erheblich	47	356	57	325	75.8%	0.75 [0.53, 1.07]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>435</b>		<b>413</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.78 [0.57, 1.06]</b>
Total events	61		75			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.15, df = 1 (P = 0.70); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.58 (P = 0.11)						

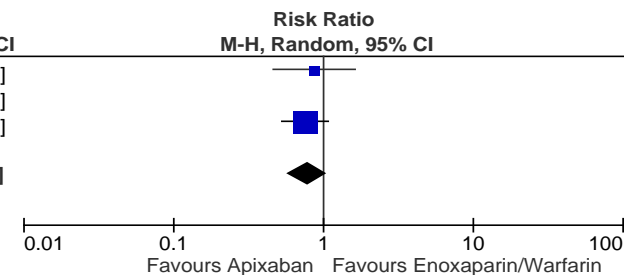


Abbildung 48: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Schwerwiegende UE (SUE) (ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)“

In Abbildung 48 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ veranschaulicht. Die Effekte der Ausprägungen „Ausmaß beschränkt“ (*limited*) und „Ausmaß moderat“ (*moderate*) sind homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Die Effekte der Ausprägungen „Ausmaß beschränkt“ (*limited*) und „Ausmaß erheblich“ (*extensive*) sind ebenfalls homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich zwei Varianten mit den folgenden Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal „Anatomisches Ausmaß der LE“: 1. Moderates (*moderate*) Ausmaß und beschränktes oder erhebliches (*limited or extensive*) Ausmaß (gepoolt); 2. Erhebliches (*extensive*) Ausmaß und beschränktes bis moderates (*limited to moderate*) Ausmaß (gepoolt).

**Nach dem Poolen (Variante 1):**

**Anatomisches Ausmaß der LE moderate vs. beschränkt oder erheblich:**

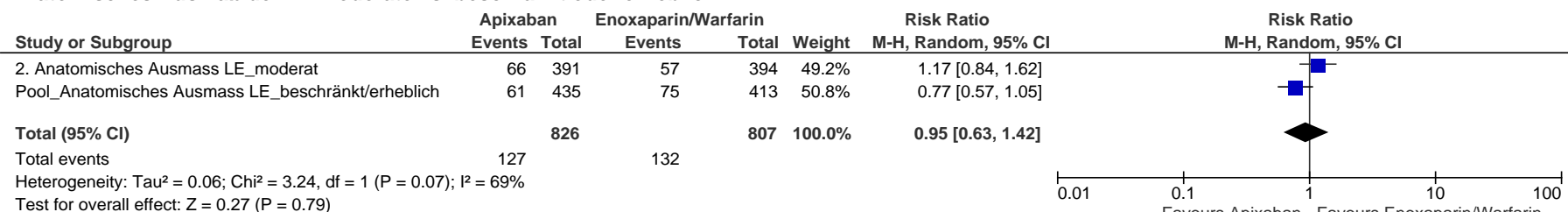


Abbildung 49: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Schwerwiegende UE (SUE) (ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)“ (Variante 1)

In Abbildung 49 wird das Ergebnis der ersten Variante der gepoolten Subgruppenanalyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden Ausprägungen sind heterogen, wobei für beide Subgruppenausprägungen dennoch weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.



**Nach dem Poolen (Variante 2):**

**Anatomisches Ausmaß der LE erheblich vs. beschränkt bis moderat:**

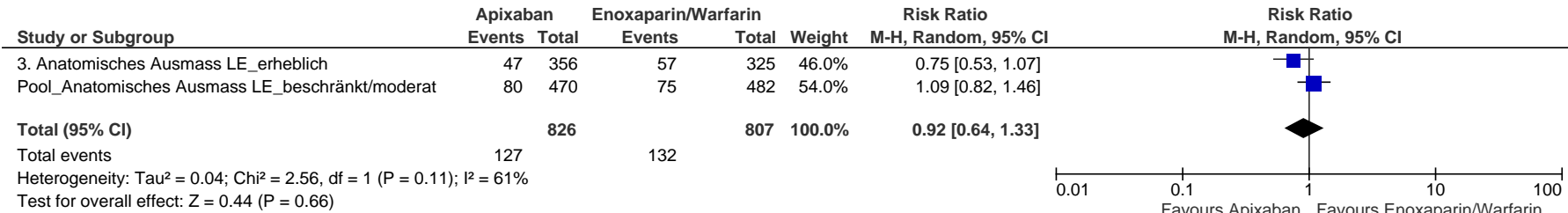


Abbildung 50: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Schwerwiegende UE (SUE) (ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)“ (Variante 2)

In Abbildung 50 wird das Ergebnis der zweiten Variante der gepoolten Subgruppenanalyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden Ausprägungen sind ebenfalls heterogen, wobei für beide Subgruppenausprägungen dennoch weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

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

**4.3.1.3.2.16 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Therapieabbruch wegen UE**

Tabelle 4-152: Endpunkt: Therapieabbruch wegen UE (einschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte) - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Therapieabbruch wegen UE (einschließlich Wirksamkeits- und Sicherheit)</b>								
<b>Alle Patienten</b>	2676	162 (6,1)	2689	199 (7,4)	0,80 [0,65; 1,00]	0,82 [0,67; 1,00]	-0,01 [0,67; 1,00]	<b>0,0469</b>
<b>Indexereignis<sup>a</sup></b>								<b>0,8678</b>
LE (mit oder ohne TVT)	928	63 (6,8)	902	73 (8,1)	0,83 [0,58; 1,17]	0,84 [0,61; 1,16]	-0,01 [-0,04; 0,01]	
Nur TVT	1738	99 (5,7)	1773	125 (7,1)	0,80 [0,61; 1,05]	0,81 [0,63; 1,04]	-0,01 [-0,03; 0,00]	
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>								<b>0,3314</b>
Männer	1561	92 (5,9)	1591	105 (6,6)	0,89 [0,66; 1,18]	0,89 [0,68; 1,17]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
Frauen	1115	70 (6,3)	1098	94 (8,6)	0,71 [0,51; 0,98]	0,73 [0,54; 0,98]	-0,02 [-0,04; -0,00]	
<b>Alter I<sup>b</sup></b>								<b>0,5596</b>
< 65 Jahre	1725	93 (5,4)	1753	117 (6,7)	0,80 [0,60; 1,06]	0,81 [0,62; 1,05]	-0,01 [-0,03; 0,00]	
65 - < 75 Jahre	553	36 (6,5)	566	38 (6,7)	0,96 [0,60; 1,54]	0,96 [0,62; 1,50]	-0,00 [-0,03; 0,03]	
≥ 75 Jahre	398	33 (8,3)	370	44 (11,9)	0,67 [0,42; 1,08]	0,70 [0,45; 1,07]	-0,04 [-0,08; 0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter II<sup>b</sup></b>								<b>0,4100</b>
< 75 Jahre	2278	129 (5,7)	2319	155 (6,7)	0,84 [0,66; 1,06]	0,85 [0,67; 1,06]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
≥ 75 Jahre	398	33 (8,3)	370	44 (11,9)	0,67 [0,42; 1,08]	0,70 [0,45; 1,07]	-0,04 [-0,08; 0,01]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,1295</b>
Schwerwiegend oder moderat (≤ 30 oder > 30 - ≤ 50 mL/min)	175	16 (9,1)	163	29 (17,8)	0,47 [0,24; 0,90]	0,52 [0,29; 0,92]	-0,08 [-0,16; -0,01]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	41 (7,5)	544	39 (7,2)	1,05 [0,66; 1,65]	1,04 [0,68; 1,59]	0,00 [-0,03; 0,03]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	95 (5,5)	1756	111 (6,3)	0,87 [0,65; 1,15]	0,87 [0,67; 1,14]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung II (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,2497</b>
Schwerwiegend (≤ 30 mL/min)	14	4 (28,6)	15	6 (40,0)	0,69 [0,13; 3,69]	0,81 [0,30; 2,16]	-0,06 [-0,38; 0,26]	
Moderat (> 30 - ≤ 50 mL/min)	161	12 (7,5)	148	23 (15,5)	0,43 [0,21; 0,91]	0,48 [0,24; 0,93]	-0,08 [-0,15; -0,01]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	41 (7,5)	544	39 (7,2)	1,05 [0,66; 1,65]	1,04 [0,68; 1,59]	0,00 [-0,03; 0,03]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	95 (5,5)	1756	111 (6,3)	0,87 [0,65; 1,15]	0,87 [0,67; 1,14]	-0,01 [-0,02; 0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Body Mass Index (BMI) I<sup>b</sup></b>								<b>0,7141</b>
≤ 28 kg/m <sup>2</sup>	1359	93 (6,8)	1356	105 (7,7)	0,87 [0,65; 1,17]	0,88 [0,68; 1,16]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
> 28 - ≤ 33 kg/m <sup>2</sup>	779	39 (5,0)	799	51 (6,4)	0,77 [0,50; 1,19]	0,78 [0,52; 1,18]	-0,01 [-0,04; 0,01]	
> 33 kg/m <sup>2</sup>	523	29 (5,5)	515	40 (7,8)	0,70 [0,42; 1,14]	0,71 [0,45; 1,14]	-0,02 [-0,05; 0,01]	
<b>Body Mass Index (BMI) II<sup>b</sup></b>								<b>0,7005</b>
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	725	53 (7,3)	711	60 (8,4)	0,86 [0,58; 1,26]	0,87 [0,61; 1,24]	-0,01 [-0,04; 0,02]	
> 25 - ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	999	62 (6,2)	1029	70 (6,8)	0,90 [0,64; 1,29]	0,91 [0,65; 1,27]	-0,01 [-0,03; 0,02]	
> 30 - ≤ 35 kg/m <sup>2</sup>	575	26 (4,5)	587	37 (6,3)	0,70 [0,42; 1,18]	0,72 [0,44; 1,17]	-0,02 [-0,05; 0,00]	
> 35 kg/m <sup>2</sup>	362	20 (5,5)	343	29 (8,5)	0,63 [0,35; 1,14]	0,65 [0,38; 1,13]	-0,03 [-0,07; 0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Gewicht<sup>b</sup></b>								<b>0,2853</b>
≤ 60 kg	230	17 (7,4)	243	28 (11,5)	0,62 [0,33; 1,16]	0,65 [0,37; 1,15]	-0,04 [-0,09; 0,01]	
> 60 - < 100 kg	1920	120 (6,3)	1924	132 (6,9)	0,90 [0,70; 1,16]	0,91 [0,72; 1,15]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
≥ 100 kg	521	25 (4,8)	518	39 (7,5)	0,62 [0,37; 1,04]	0,64 [0,39; 1,04]	-0,03 [-0,06; 0,00]	
<b>Ethnie<sup>b</sup></b>								<b>0,8566</b>
Weiß	2205	127 (5,8)	2229	159 (7,1)	0,79 [0,62; 1,01]	0,81 [0,64; 1,01]	-0,01 [-0,03; 0,00]	
Schwarz oder Afroamerikaner	106	9 (8,5)	98	8 (8,2)	1,08 [0,40; 2,94]	1,07 [0,43; 2,67]	0,01 [-0,07; 0,08]	
Asiatisch	227	17 (7,5)	226	18 (8,0)	0,94 [0,47; 1,87]	0,94 [0,50; 1,78]	-0,01 [-0,05; 0,04]	
Andere	93	6 (6,5)	86	9 (10,5)	0,55 [0,18; 1,63]	0,58 [0,22; 1,56]	-0,04 [-0,12; 0,03]	
<b>Volkszugehörigkeit<sup>b,c</sup></b>								<b>0,7536</b>
Latein- amerikanisch	19	1 (5,3)	18	2 (11,1)	0,50 [0,04; 6,44]	0,55 [0,06; 5,21]	n.b.	
Nicht latein- amerikanisch	363	24 (6,6)	376	36 (9,6)	0,67 [0,39; 1,15]	0,69 [0,42; 1,13]	-0,03 [-0,07; 0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Geographische Region<sup>b</sup></b>								<b>0,9888</b>
Nordamerika	529	39 (7,4)	546	51 (9,3)	0,77 [0,50; 1,19]	0,79 [0,53; 1,18]	-0,02 [-0,05; 0,01]	
Lateinamerika	150	10 (6,7)	152	11 (7,2)	0,89 [0,36; 2,19]	0,90 [0,40; 2,03]	-0,00 [-0,05; 0,05]	
Europa/Mittlerer Osten/Afrika	1719	95 (5,5)	1704	114 (6,7)	0,81 [0,61; 1,08]	0,82 [0,63; 1,07]	-0,01 [-0,03; 0,00]	
Asien/Pazifischer Raum	278	18 (6,5)	287	23 (8,0)	0,79 [0,42; 1,51]	0,81 [0,45; 1,46]	-0,02 [-0,06; 0,03]	
<b>Gebrechlichkeit<sup>b</sup></b>								<b>0,1458</b>
Ja	45	6 (13,3)	52	15 (28,8)	0,39 [0,14; 1,11]	0,47 [0,20; 1,12]	-0,15 [-0,31; 0,01]	
Sonstig	2631	156 (5,9)	2637	184 (7,0)	0,84 [0,67; 1,05]	0,85 [0,69; 1,04]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
<b>Aktiver Krebs<sup>b</sup></b>								<b>0,9003</b>
Ja	87	17 (19,5)	80	18 (22,5)	0,88 [0,41; 1,88]	0,91 [0,50; 1,64]	0,01 [-0,10; 0,13]	
Nein	2589	145 (5,6)	2609	181 (6,9)	0,79 [0,63; 0,99]	0,81 [0,65; 0,99]	-0,01 [-0,03; -0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)<sup>b</sup></b>								<b>0,5735</b>
Studienzentren mit TTR < 1. Quartil (< 51.5%)	403	23 (5,7)	405	38 (9,4)	0,58 [0,34; 1,00]	0,61 [0,37; 1,00]	-0,04 [-0,07; -0,00]	
Studienzentren mit TTR ≥ 1. Quartil – Median (51.5 – 59.0%)	699	46 (6,6)	711	49 (6,9)	0,95 [0,63; 1,45]	0,96 [0,65; 1,41]	-0,00 [-0,03; 0,02]	
Studienzentren mit TTR ≥ Median - < 3. Quartil (59.1 – 68%)	962	51 (5,3)	971	62 (6,4)	0,82 [0,56; 1,20]	0,83 [0,58; 1,18]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ 3. Quartil (> 68%)	588	39 (6,6)	598	48 (8,0)	0,81 [0,53; 1,26]	0,83 [0,55; 1,24]	-0,01 [-0,04; 0,02]	
<b>Alter, Gewicht und Serum-Kreatin-Kriterien<sup>b</sup></b>								<b>0,5367</b>
Mindestens ein Kriterium wird erfüllt	469	41 (8,7)	447	53 (11,9)	0,71 [0,46; 1,10]	0,74 [0,50; 1,09]	-0,03 [-0,07; 0,01]	
Kein Kriterium wird erfüllt	2207	121 (5,5)	2242	146 (6,5)	0,83 [0,65; 1,06]	0,84 [0,66; 1,06]	-0,01 [-0,02; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der LE<sup>b</sup></b>								<b>0,7797</b>
Beschränkt (nicht mehr als ein Lungenlappen mit 25% Perfusionseinschränkung)	79	4 (5,1)	88	8 (9,1)	0,52 [0,15; 1,82]	0,54 [0,16; 1,80]	-0,04 [-0,12; 0,03]	
Moderat (weder beschränkt noch erheblich)	391	27 (6,9)	394	34 (8,6)	0,79 [0,46; 1,33]	0,80 [0,49; 1,30]	-0,02 [-0,05; 0,02]	
Erheblich (≥ 2 Lungenlappen mit ≥ 50% Perfusion)	356	26 (7,3)	325	27 (8,3)	0,86 [0,49; 1,52]	0,87 [0,52; 1,47]	-0,01 [-0,05; 0,03]	



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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der TVT<sup>b</sup></b>								<b>0,5660</b>
Niedriges Risiko (Blutgerinnsel nur in der Vena poplitea)	423	23 (5,4)	440	32 (7,3)	0,75 [0,43; 1,29]	0,76 [0,45; 1,27]	-0,02 [-0,05; 0,01]	
Moderates Risiko (weder niedriges noch hohes Risiko)	569	34 (6,0)	580	35 (6,0)	0,99 [0,61; 1,61]	0,99 [0,63; 1,56]	-0,00 [-0,03; 0,03]	
Hohes Risiko (Blutgerinnsel in der Vena iliaca oder der Vena femoralis)	746	42 (5,6)	750	58 (7,7)	0,71 [0,47; 1,07]	0,73 [0,50; 1,07]	n.b.	
<b>VTE Merkmal<sup>b</sup></b>								<b>0,4301</b>
Provoziert	270	17 (6,3)	268	26 (9,7)	0,62 [0,33; 1,18]	0,65 [0,36; 1,17]	-0,04 [-0,08; 0,01]	
Unprovoziert	2403	143 (6,0)	2418	173 (7,2)	0,82 [0,65; 1,03]	0,83 [0,67; 1,03]	-0,01 [-0,03; 0,00]	
Die Summe der für die einzelnen Subgruppenausprägungen ausgewerteten Studienteilnehmer stimmt aufgrund fehlender Informationen zum jeweiligen Subgruppenmerkmal nicht mit der Gesamtzahl der betrachteten Studienteilnehmer überein.								
<sup>1</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert.								
<sup>a</sup> Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung.								
<sup>b</sup> A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse.								
<sup>c</sup> Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA.								
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus. LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie; n.b. = nicht bestimmbar.								

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Fazit Endpunkt: „Therapieabbruch wegen UE (einschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)“

Bei den Subgruppenanalysen nach „Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)“ und „Gebrechlichkeit“ lagen die p-Werte des Interaktionsterms bei  $< 0,2$  und gaben damit einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin und dem Subgruppenmerkmal.

Für die restlichen Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikation. Für „Volkszugehörigkeit“ ist zu berücksichtigen, dass die Information zu diesem Subgruppenmerkmal für den größten Teil der Studienteilnehmer nicht verfügbar ist.

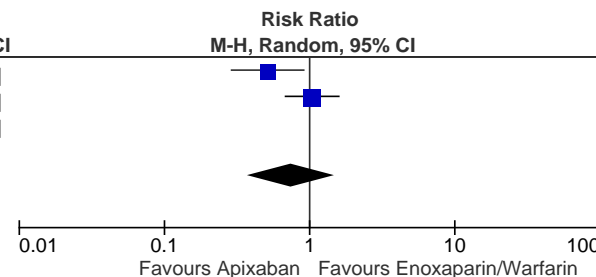
Für die Subgruppenanalyse nach „Gebrechlichkeit“, bei dem nur zwei Ausprägungen vorlagen, zeigte Apixaban in jeder einzelnen Ausprägung ein deutlich geringeres Risiko als der ZVT Enoxaparin/Warfarin. Die Effektrichtungen blieben über die Subgruppen gleich und konsistent wie in der Gesamtpopulation.

Für das Subgruppenmerkmal „Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)“, bei dem ein zum Niveau  $\alpha = 0,2$  signifikanter Interaktionsterm und mehr als zwei Subgruppenausprägungen vorlagen, wurden paarweise Heterogenitätstests durchgeführt, um homogene Subgruppenausprägungen zu poolen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse im Rahmen der paarweisen Vergleiche dargestellt.

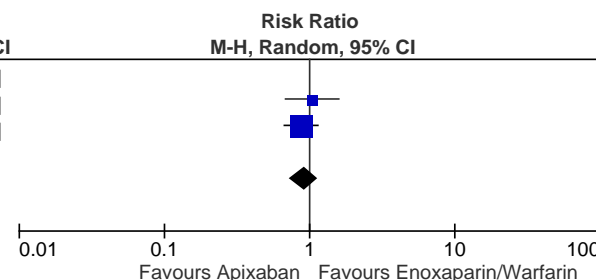
**..Ausmaß der Niereneinschränkung I Schwerwiegend oder moderat vs. mild:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
21. Niereneinschränkung I_schwerwiegend/moderat	16	175	29	163	46.1%	0.51 [0.29, 0.91]
22. Niereneinschränkung I_mild	41	549	39	544	53.9%	1.04 [0.68, 1.59]
23. Niereneinschränkung I_normal	95	1720	111	1756	0.0%	0.87 [0.67, 1.14]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>724</b>		<b>707</b>		<b>100.0%</b>	<b>0.75 [0.38, 1.50]</b>
Total events	57		68			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.18; Chi <sup>2</sup> = 3.80, df = 1 (P = 0.05); I <sup>2</sup> = 74%						
Test for overall effect: Z = 0.81 (P = 0.42)						



**..Ausmaß der Niereneinschränkung I mild vs. normal:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
21. Niereneinschränkung I_schwerwiegend/moderat	16	175	29	163	0.0%	0.51 [0.29, 0.91]
22. Niereneinschränkung I_mild	41	549	39	544	28.4%	1.04 [0.68, 1.59]
23. Niereneinschränkung I_normal	95	1720	111	1756	71.6%	0.87 [0.67, 1.14]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>2269</b>		<b>2300</b>		<b>100.0%</b>	<b>0.92 [0.73, 1.15]</b>
Total events	136		150			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.48, df = 1 (P = 0.49); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.74 (P = 0.46)						



**..Ausmaß der Niereneinschränkung I Schwerwiegend oder moderat vs. normal:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
21. Niereneinschränkung I_schwerwiegend/moderat	16	175	29	163	38.2%	0.51 [0.29, 0.91]
22. Niereneinschränkung I_mild	41	549	39	544	0.0%	1.04 [0.68, 1.59]
23. Niereneinschränkung I_normal	95	1720	111	1756	61.8%	0.87 [0.67, 1.14]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>1895</b>		<b>1919</b>		<b>100.0%</b>	<b>0.71 [0.43, 1.18]</b>
Total events	111		140			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.09; Chi <sup>2</sup> = 2.72, df = 1 (P = 0.10); I <sup>2</sup> = 63%						
Test for overall effect: Z = 1.31 (P = 0.19)						

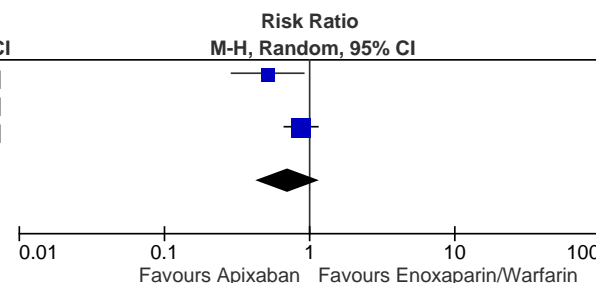


Abbildung 51: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)“ des Endpunkts „Therapieabbruch wegen UE (einschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)“

In Abbildung 51 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)“ veranschaulicht. Die Effekte der Ausmaße „mild“ und „normal“ sind homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich die folgenden Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal „Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)“: Schwerwiegend oder moderat (*severe or moderate*) und mild bis normal (*mild to normal*) (gepoolt).

**Nach dem Poolen:**

**..Ausmaß der Niereneinschränkung I Schwerwiegend oder moderat vs. mild bis normal:**

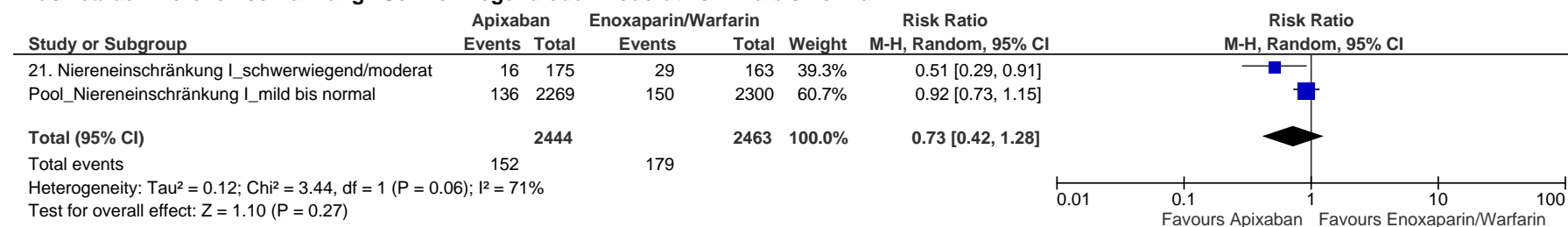


Abbildung 52: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)“ des Endpunkts „Therapieabbruch wegen UE (einschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)“

In Abbildung 52 wird das Ergebnis der gepoolten Analyse des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)“ veranschaulicht. Die Effekte in den Ausprägungen sind heterogen, wobei Patienten mit dem Ausmaß schwerwiegend oder moderat (*severe or moderate*) ein signifikant geringeres Risiko für ein Event aufweisen als unter der ZVT (RR=0,51; 95%-KI: [0,29; 0,91]) und für Patienten mit dem Ausmaß mild bis normal (*mild to normal*) (gepoolte Ausprägung) weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

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

Tabelle 4-153: Endpunkt: Therapieabbruch wegen UE (ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte) - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Therapieabbruch wegen UE (ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)</b>								
<b>Alle Patienten</b>	2676	109 (4,1)	2689	113 (4,2)	0,97 [0,74; 1,26]	0,97 [0,75; 1,25]	-0,00 [-0,01; 0,01]	<b>0,7964</b>
<b>Indexereignis<sup>a</sup></b>								<b>0,8993</b>
LE (mit oder ohne TVT)	928	44 (4,7)	902	43 (4,8)	0,99 [0,65; 1,53]	0,99 [0,66; 1,50]	-0,00 [-0,02; 0,02]	
Nur TVT	1738	65 (3,7)	1773	69 (3,9)	0,96 [0,68; 1,36]	0,96 [0,69; 1,34]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>								<b>0,5544</b>
Männer	1561	65 (4,2)	1591	64 (4,0)	1,04 [0,73; 1,48]	1,04 [0,74; 1,45]	0,00 [-0,01; 0,02]	
Frauen	1115	44 (3,9)	1098	49 (4,5)	0,87 [0,57; 1,31]	0,87 [0,59; 1,30]	-0,00 [-0,02; 0,01]	
<b>Alter I<sup>b</sup></b>								<b>0,9216</b>
< 65 Jahre	1725	63 (3,7)	1753	68 (3,9)	0,94 [0,66; 1,33]	0,94 [0,67; 1,32]	-0,00 [-0,02; 0,01]	
65 - < 75 Jahre	553	24 (4,3)	566	23 (4,1)	1,07 [0,59; 1,91]	1,06 [0,61; 1,86]	0,00 [-0,02; 0,03]	
≥ 75 Jahre	398	22 (5,5)	370	22 (5,9)	0,93 [0,50; 1,70]	0,93 [0,53; 1,65]	-0,00 [-0,04; 0,03]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter II<sup>b</sup></b>								<b>0,8870</b>
< 75 Jahre	2278	87 (3,8)	2319	91 (3,9)	0,97 [0,72; 1,31]	0,97 [0,73; 1,29]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
≥ 75 Jahre	398	22 (5,5)	370	22 (5,9)	0,93 [0,50; 1,70]	0,93 [0,53; 1,65]	-0,00 [-0,04; 0,03]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,1918</b>
Schwerwiegend oder moderat (≤ 30 oder > 30 - ≤ 50 mL/min)	175	8 (4,6)	163	16 (9,8)	0,44 [0,18; 1,05]	0,46 [0,20; 1,05]	-0,05 [-0,11; 0,00]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	28 (5,1)	544	26 (4,8)	1,07 [0,62; 1,85]	1,07 [0,64; 1,80]	0,00 [-0,02; 0,03]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	64 (3,7)	1756	64 (3,6)	1,02 [0,72; 1,45]	1,02 [0,73; 1,43]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung II (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,4158</b>
Schwerwiegend (≤ 30 mL/min)	14	0 (0,0)	15	1 (6,7)	0,00 [n.b.; n.b.]	0,00 [n.b.; n.b.]	n.b.	
Moderat (> 30 - ≤ 50 mL/min)	161	8 (5,0)	15	148 (10,1)	0,46 [0,19; 1,11]	0,48 [0,21; 1,11]	-0,05 [-0,11; 0,01]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	28 (5,1)	544	26 (4,8)	1,07 [0,62; 1,85]	1,07 [0,64; 1,80]	0,00 [-0,02; 0,03]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	64 (3,7)	1756	64 (3,6)	1,02 [0,72; 1,45]	1,02 [0,73; 1,43]	-0,00 [-0,01; 0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Body Mass Index (BMI) I<sup>b</sup></b>								<b>0,9103</b>
≤ 28 kg/m <sup>2</sup>	1359	60 (4,4)	1356	64 (4,7)	0,93 [0,65; 1,34]	0,93 [0,66; 1,32]	-0,00 [-0,02; 0,01]	
> 28 - ≤ 33 kg/m <sup>2</sup>	779	28 (3,6)	799	30 (3,8)	0,96 [0,57; 1,61]	0,96 [0,58; 1,59]	-0,00 [-0,02; 0,02]	
> 33 kg/m <sup>2</sup>	523	20 (3,8)	515	18 (3,5)	1,09 [0,57; 2,09]	1,09 [0,58; 2,04]	0,00 [-0,02; 0,03]	
<b>Body Mass Index (BMI) II<sup>b</sup></b>								<b>0,9737</b>
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	725	35 (4,8)	711	35 (4,9)	0,98 [0,61; 1,59]	0,98 [0,62; 1,55]	-0,00 [-0,02; 0,02]	
> 25 - ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	999	41 (4,1)	1029	44 (4,3)	0,95 [0,62; 1,47]	0,96 [0,63; 1,45]	-0,00 [-0,02; 0,01]	
> 30 - ≤ 35 kg/m <sup>2</sup>	575	18 (3,1)	587	21 (3,6)	0,87 [0,46; 1,65]	0,87 [0,47; 1,62]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
> 35 kg/m <sup>2</sup>	362	14 (3,9)	343	12 (3,5)	1,10 [0,50; 2,41]	1,10 [0,52; 2,32]	0,00 [-0,02; 0,03]	
<b>Gewicht<sup>b</sup></b>								<b>0,8229</b>
≤ 60 kg	230	11 (4,8)	243	15 (6,2)	0,79 [0,36; 1,76]	0,80 [0,38; 1,70]	-0,02 [-0,06; 0,02]	
> 60 - < 100 kg	1920	78 (4,1)	1924	78 (4,1)	1,00 [0,72; 1,37]	1,00 [0,73; 1,36]	0,00 [-0,01; 0,01]	
≥ 100 kg	521	20 (3,8)	518	20 (3,9)	0,99 [0,53; 1,87]	0,99 [0,54; 1,83]	-0,00 [-0,02; 0,02]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ethnie<sup>b</sup></b>								<b>0,7140</b>
Weiß	2205	90 (4,1)	2229	98 (4,4)	0,92 [0,69; 1,24]	0,93 [0,70; 1,23]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
Schwarz oder Afroamerikaner	106	6 (5,7)	98	4 (4,1)	1,63 [0,43; 6,18]	1,58 [0,45; 5,58]	0,02 [-0,04; 0,08]	
Asiatisch	227	8 (3,5)	226	7 (3,1)	1,15 [0,41; 3,22]	1,14 [0,42; 3,09]	0,00 [-0,03; 0,04]	
Andere	93	3 (3,2)	86	1 (1,2)	2,49 [0,25; 25,19]	2,37 [0,26; 21,63]	n.b.	
<b>Volkszugehörigkeit<sup>b,c</sup></b>								<b>0,7359</b>
Lateinamerikanisch	19	1 (5,3)	18	1 (5,6)	1,10 [0,06; 20,01]	1,09 [0,08; 15,41]	n.b.	
Nicht latein- amerikanisch	363	13 (3,6)	376	23 (6,1)	0,57 [0,28; 1,14]	0,59 [0,30; 1,14]	-0,02 [-0,06; 0,01]	



Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Geographische Region<sup>b</sup></b>								
Nordamerika	529	24 (4,5)	546	32 (5,9)	0,76 [0,44; 1,31]	0,77 [0,46; 1,30]	-0,01 [-0,04; 0,01]	
Lateinamerika	150	5 (3,3)	152	2 (1,3)	2,53 [0,48; 13,45]	2,44 [0,49; 12,28]	0,01 [-0,02; 0,04]	
Europa/Mittlerer Osten/Afrika	1719	71 (4,1)	1704	69 (4,0)	1,02 [0,72; 1,43]	1,02 [0,73; 1,41]	0,00 [-0,01; 0,01]	
Asien/Pazifischer Raum	278	9 (3,2)	287	10 (3,5)	0,93 [0,37; 2,32]	0,93 [0,38; 2,26]	-0,00 [-0,03; 0,03]	
<b>Gebrechlichkeit<sup>b</sup></b>								
Ja	45	1 (2,2)	52	5 (9,6)	0,18 [0,02; 1,71]	0,21 [0,02; 1,75]	-0,08 [-0,17; 0,01]	<b>0,1690</b>
Sonstig	2631	108 (4,1)	2637	108 (4,1)	1,00 [0,76; 1,31]	1,00 [0,77; 1,30]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
<b>Aktiver Krebs<sup>b</sup></b>								
Ja	87	8 (9,2)	80	12 (15,0)	0,60 [0,23; 1,58]	0,65 [0,28; 1,49]	-0,03 [-0,12; 0,05]	<b>0,2657</b>
Nein	2589	101 (3,9)	2609	101 (3,9)	1,00 [0,76; 1,33]	1,00 [0,77; 1,32]	0,00 [-0,01; 0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)<sup>b</sup></b>								<b>0,9159</b>
Studienzentren mit TTR < 1. Quartil (< 51,5%)	403	17 (4,2)	405	20 (4,9)	0,85 [0,44; 1,64]	0,85 [0,45; 1,61]	-0,01 [-0,04; 0,02]	
Studienzentren mit TTR ≥ 1. Quartil – Median (51,5 – 59,0%)	699	30 (4,3)	711	27 (3,8)	1,14 [0,67; 1,94]	1,13 [0,68; 1,88]	0,00 [-0,02; 0,03]	
Studienzentren mit TTR ≥ Median - < 3. Quartil (59,1 – 68%)	962	33 (3,4)	971	35 (3,6)	0,94 [0,58; 1,53]	0,94 [0,59; 1,50]	-0,00 [-0,02; 0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ 3. Quartil (> 68%)	588	28 (4,8)	598	30 (5,0)	0,95 [0,56; 1,60]	0,95 [0,57; 1,57]	-0,00 [-0,03; 0,02]	
<b>Alter, Gewicht und Serum-Kreatin-Kriterien<sup>b</sup></b>								<b>0,8296</b>
Mindestens ein Kriterium wird erfüllt	469	27 (5,8)	447	28 (6,3)	0,91 [0,53; 1,58]	0,92 [0,55; 1,53]	-0,01 [-0,04; 0,03]	
Kein Kriterium wird erfüllt	2207	82 (3,7)	2242	85 (3,8)	0,97 [0,72; 1,33]	0,98 [0,72; 1,31]	-0,00 [-0,01; 0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der LE<sup>b</sup></b>								<b>0,5808</b>
Beschränkt (nicht mehr als ein Lungenlappen mit 25% Perfusionseinschränkung)	79	2 (2,5)	88	4 (4,5)	0,50 [0,08; 2,95]	0,50 [0,08; 3,03]	-0,02 [-0,07; 0,03]	
Moderat (weder beschränkt noch erheblich)	391	18 (4,6)	394	23 (5,8)	0,78 [0,41; 1,47]	0,79 [0,43; 1,44]	-0,01 [-0,04; 0,02]	
Erheblich (≥ 2 Lungenlappen mit ≥ 50% Perfusion)	356	18 (5,1)	325	14 (4,3)	1,17 [0,57; 2,40]	1,16 [0,59; 2,30]	n.b.	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der TVT<sup>b</sup></b>								<b>0,8794</b>
Niedriges Risiko (Blutgerinnsel nur in der Vena poplitea)	423	17 (4,0)	440	17 (3,9)	1,05 [0,53; 2,08]	1,05 [0,55; 2,02]	0,00 [-0,02; 0,03]	
Moderates Risiko (weder niedriges noch hohes Risiko)	569	24 (4,2)	580	24 (4,1)	1,02 [0,57; 1,81]	1,02 [0,59; 1,77]	0,00 [-0,02; 0,02]	
Hohes Risiko (Blutgerinnsel in der Vena iliaca oder der Vena femoralis)	746	24 (3,2)	750	28 (3,7)	0,86 [0,49; 1,49]	0,86 [0,50; 1,47]	n.b.	
<b>VTE Merkmal<sup>b</sup></b>								<b>0,7650</b>
Provoziert	270	10 (3,7)	268	9 (3,4)	1,10 [0,44; 2,76]	1,10 [0,45; 2,67]	0,00 [-0,03; 0,03]	
Unprovoziert	2403	99 (4,1)	2418	104 (4,3)	0,95 [0,72; 1,26]	0,96 [0,73; 1,25]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
Die Summe der für die einzelnen Subgruppenausprägungen ausgewerteten Studienteilnehmer stimmt aufgrund fehlender Informationen zum jeweiligen Subgruppenmerkmal nicht mit der Gesamtzahl der betrachteten Studienteilnehmer überein.								
<sup>1</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert.								
<sup>a</sup> Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung.								
<sup>b</sup> A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse.								
<sup>c</sup> Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA.								
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus. LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie; n.b. = nicht bestimmbar.								

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Fazit Endpunkt: „Therapieabbruch wegen UE (ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)“

Bei den Subgruppenanalysen nach „Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)“ und „Gebrechlichkeit“ lagen die p-Werte des Interaktionsterms bei  $< 0,2$  und gaben damit einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin und dem Subgruppenmerkmal.

Für die restlichen Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikation. Für „Volkszugehörigkeit“ ist zu berücksichtigen, dass die Information zu diesem Subgruppenmerkmal für den größten Teil der Studienteilnehmer nicht verfügbar ist.

Für die Subgruppenanalyse nach „Gebrechlichkeit“, bei dem nur zwei Ausprägungen vorlagen, zeigte Apixaban in jeder einzelnen Ausprägung ein geringeres Risiko als der ZVT Enoxaparin/Warfarin. Die Effektrichtungen blieben über die Subgruppen gleich und konsistent wie in der Gesamtpopulation.

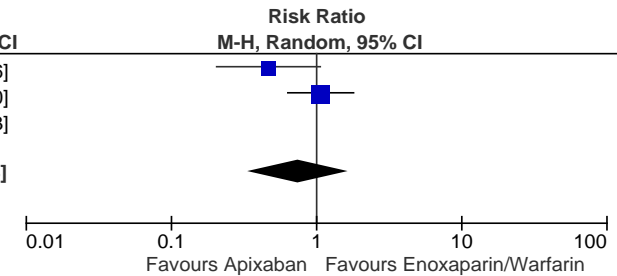
Für das Subgruppenmerkmal „Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)“, bei dem ein zum Niveau  $\alpha = 0,2$  signifikanter Interaktionsterm und mehr als zwei Subgruppenausprägungen vorlagen, wurden paarweise Heterogenitätstests durchgeführt, um homogene Subgruppenausprägungen zu poolen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse im Rahmen der paarweisen Vergleiche dargestellt.

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

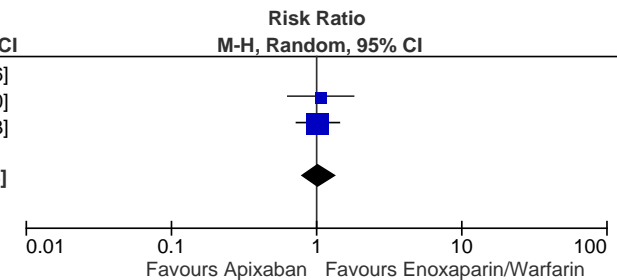
**..Ausmaß der Niereneinschränkung I Schwerwiegend oder moderat vs. mild:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
21. Niereneinschränkung I_schwerwiegend/moderat	8	175	16	163	42.4%	0.47 [0.20, 1.06]
22. Niereneinschränkung I_mild	28	549	26	544	57.6%	1.07 [0.63, 1.80]
23. Niereneinschränkung I_normal	64	1720	64	1756	0.0%	1.02 [0.73, 1.43]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>724</b>		<b>707</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.75 [0.34, 1.68]</b>
Total events	36		42			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.22; Chi <sup>2</sup> = 2.79, df = 1 (P = 0.09); I <sup>2</sup> = 64%						
Test for overall effect: Z = 0.70 (P = 0.48)						



**..Ausmaß der Niereneinschränkung I mild vs. normal:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
21. Niereneinschränkung I_schwerwiegend/moderat	8	175	16	163	0.0%	0.47 [0.20, 1.06]
22. Niereneinschränkung I_mild	28	549	26	544	29.9%	1.07 [0.63, 1.80]
23. Niereneinschränkung I_normal	64	1720	64	1756	70.1%	1.02 [0.73, 1.43]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>2269</b>		<b>2300</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.03 [0.78, 1.38]</b>
Total events	92		90			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.02, df = 1 (P = 0.89); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.23 (P = 0.82)						



**..Ausmaß der Niereneinschränkung I Schwerwiegend oder moderat vs. normal:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
21. Niereneinschränkung I_schwerwiegend/moderat	8	175	16	163	38.2%	0.47 [0.20, 1.06]
22. Niereneinschränkung I_mild	28	549	26	544	0.0%	1.07 [0.63, 1.80]
23. Niereneinschränkung I_normal	64	1720	64	1756	61.8%	1.02 [0.73, 1.43]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>1895</b>		<b>1919</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.76 [0.36, 1.60]</b>
Total events	72		80			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.21; Chi <sup>2</sup> = 3.00, df = 1 (P = 0.08); I <sup>2</sup> = 67%						
Test for overall effect: Z = 0.73 (P = 0.46)						

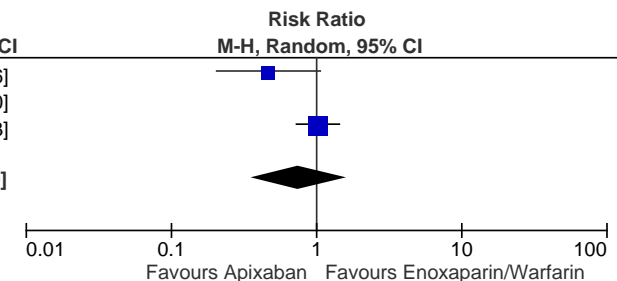


Abbildung 53: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)“ des Endpunkts „Therapieabbruch wegen UE (ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)“

In Abbildung 53 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)“ veranschaulicht. Die Effekte der Ausmaße „mild“ und „normal“ sind homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich die folgenden Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal „Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)“: Schwerwiegend oder moderat (*severe or moderate*) und mild bis normal (*mild to normal*) (gepoolt).

**Nach dem Poolen:**

**..Ausmaß der Niereneinschränkung I Schwerwiegend oder moderat vs. mild bis normal:**

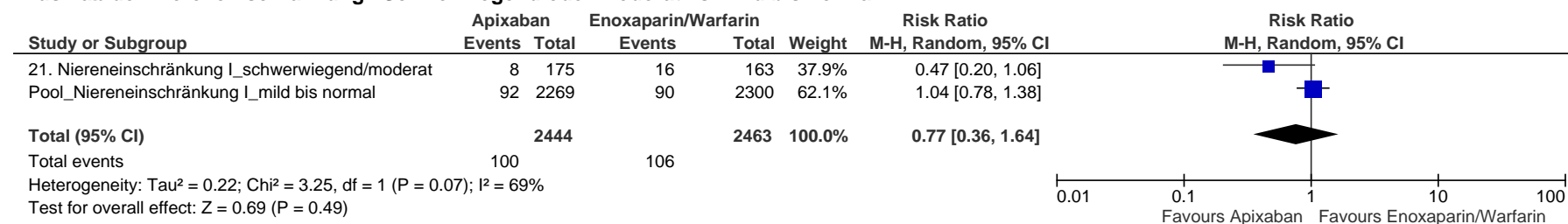


Abbildung 54: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)“ des Endpunkts „Therapieabbruch wegen UE (ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte)“

In Abbildung 54 wird das Ergebnis der gepoolten Analyse des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden Ausprägungen sind heterogen, wobei für beide Subgruppenausprägungen dennoch weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

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

**4.3.1.3.2.17 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Thrombozytopenie**

Tabelle 4-154: Endpunkt: Thrombozytopenie - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	Interaktionstest (p-Wert)
<b>Thrombozytopenie</b>								
Alle Patienten	2676	24 (0,9)	2689	13 (0,5)	1,86 [0,94; 3,65]	1,85 [0,94; 3,62]	0,00 [-0,00; 0,01]	<b>0,0683</b>
<b>Indexereignis<sup>a</sup></b>								
LE (mit oder ohne TVT)	928	9 (1,0)	902	5 (0,6)	1,76 [0,59; 5,26]	1,75 [0,59; 5,20]	0,00 [-0,00; 0,01]	<b>0,9388</b>
Nur TVT	1738	13 (0,7)	1773	8 (0,5)	1,66 [0,69; 4,02]	1,66 [0,69; 3,99]	0,00 [-0,00; 0,01]	
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>								
Männer	1561	16 (1,0)	1591	11 (0,7)	1,49 [0,69; 3,22]	1,48 [0,69; 3,19]	0,00 [-0,00; 0,01]	<b>0,2680</b>
Frauen	1115	8 (0,7)	1098	2 (0,2)	3,94 [0,84; 18,52]	3,92 [0,84; 18,28]	0,01 [-0,00; 0,01]	
<b>Alter I<sup>b</sup></b>								
< 65 Jahre	1725	18 (1,0)	1753	8 (0,5)	2,30 [1,00; 5,30]	2,29 [1,00; 5,24]	0,01 [0,00; 0,01]	<b>0,6449</b>
65 - < 75 Jahre	553	3 (0,5)	566	3 (0,5)	1,03 [0,21; 4,98]	1,03 [0,22; 4,84]	0,00 [-0,01; 0,01]	
≥ 75 Jahre	398	3 (0,8)	370	2 (0,5)	1,40 [0,23; 8,38]	1,39 [0,23; 8,26]	0,00 [-0,01; 0,01]	



Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter II<sup>b</sup></b>								<b>0,7353</b>
< 75 Jahre	2278	21 (0,9)	2319	11 (0,5)	1,95 [0,94; 4,04]	1,94 [0,94; 4,01]	0,00 [-0,00; 0,01]	
≥ 75 Jahre	398	3 (0,8)	370	2 (0,5)	1,40 [0,23; 8,38]	1,39 [0,23; 8,26]	0,00 [-0,01; 0,01]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Schwerwiegend oder moderat (≤ 30 oder > 30 - ≤ 50 mL/min)	175	2 (1,1)	163	0	n.b.	n.b.	n.b.	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	4 (0,7)	544	3 (0,6)	1,32 [0,29; 5,94]	1,32 [0,30; 5,87]	0,00 [-0,01; 0,01]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	17 (1,0)	1756	7 (0,4)	2,49 [1,03; 6,01]	2,47 [1,03; 5,94]	0,01 [0,00; 0,01]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung II (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Schwerwiegend (≤ 30 mL/min)	14	0	15	0	n.b.	n.b.	n.b.	
Moderat (> 30 - ≤ 50 mL/min)	161	2 (1,2)	148	0	n.b.	n.b.	n.b.	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	4 (0,7)	544	3 (0,6)	1,32 [0,29; 5,94]	1,32 [0,30; 5,87]	0,00 [-0,01; 0,01]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	17 (1,0)	1756	7 (0,4)	2,49 [1,03; 6,01]	2,47 [1,03; 5,94]	0,01 [0,00; 0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Body Mass Index (BMI) I<sup>b</sup></b>								<b>0,2431</b>
≤ 28 kg/m <sup>2</sup>	1359	9 (0,7)	1356	5 (0,4)	1,80 [0,60; 5,39]	1,80 [0,60; 5,35]	0,00 [-0,00; 0,01]	
> 28 - ≤ 33 kg/m <sup>2</sup>	779	5 (0,6)	799	6 (0,8)	0,85 [0,26; 2,81]	0,85 [0,26; 2,79]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
> 33 kg/m <sup>2</sup>	523	9 (1,7)	515	2 (0,4)	4,39 [0,94; 20,48]	4,33 [0,94; 20,00]	0,01 [0,00; 0,02]	
<b>Body Mass Index (BMI) II<sup>b</sup></b>								<b>0,3692</b>
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	725	8 (1,1)	711	3 (0,4)	2,65 [0,69; 10,08]	2,63 [0,69; 10,05]	0,01 [-0,00; 0,02]	
> 25 - ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	999	4 (0,4)	1029	6 (0,6)	0,69 [0,20; 2,45]	0,69 [0,20; 2,43]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
> 30 - ≤ 35 kg/m <sup>2</sup>	575	4 (0,7)	587	2 (0,3)	2,04 [0,37; 11,21]	2,04 [0,37; 10,07]	0,00 [-0,00; 0,01]	
> 35 kg/m <sup>2</sup>	362	7 (1,9)	343	2 (0,6)	3,27 [0,67; 15,93]	3,23 [0,67; 15,49]	0,01 [-0,00; 0,03]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Gewicht<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
≤ 60 kg	230	2 (0,9)	243	0	n.b.	n.b.	0,01 [-0,00; 0,02]	
> 60 - < 100 kg	1920	13 (0,7)	1924	10 (0,5)	1,31 [0,57; 2,98]	1,31 [0,57; 2,96]	0,00 [-0,00; 0,01]	
≥ 100 kg	521	9 (1,7)	518	3 (0,6)	3,04 [0,82; 11,31]	3,00 [0,82; 11,01]	0,01 [-0,00; 0,02]	
<b>Ethnie<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Weiß	2205	22 (1,0)	2229	11 (0,5)	2,03 [0,98; 4,18]	2,01 [0,98; 4,14]	0,01 [0,00; 0,01]	
Schwarz oder Afroamerikaner	106	1 (0,9)	98	1 (1,0)	0,91 [0,05; 16,93]	0,91 [0,04; 19,49]	-0,00 [-0,03; 0,02]	
Asiatisch	227	1 (0,4)	226	1 (0,4)	0,98 [0,06; 15,84]	0,98 [0,06; 15,59]	n.b.	
Andere	93	0	86	0	n.b.	n.b.	n.b.	
<b>Volkszugehörigkeit<sup>b,c</sup></b>								<b>n.b.</b>
Latein- amerikanisch	19	1 (5,3)	18	0	n.b.	n.b.	n.b.	
Nicht latein- amerikanisch	363	7 (1,9)	376	2 (0,5)	3,68 [0,76; 17,81]	3,62 [0,76; 17,32]	0,01 [-0,00; 0,03]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Geographische Region<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Nordamerika	529	11 (2,1)	546	3 (0,5)	3,85 [1,07; 13,87]	3,79 [1,06; 13,49]	0,02 [0,00; 0,03]	
Lateinamerika	150	0	152	1 (0,7)	0,00 [n.b.; n.b.]	0,00 [n.b.; n.b.]	n.b.	
Europa/Mittlerer Osten/Afrika	1719	12 (0,7)	1704	8 (0,5)	1,47 [0,60; 3,60]	1,47 [0,61; 3,56]	0,00 [-0,00; 0,01]	
Asien/Pazifischer Raum	278	1 (0,4)	287	1 (0,3)	1,01 [0,06; 16,24]	1,01 [0,06; 16,03]	n.b.	
<b>Gebrechlichkeit<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Ja	45	0	52	0	n.b.	n.b.	n.b.	
Sonstig	2631	24 (0,9)	2637	13 (0,5)	1,85 [0,94; 3,64]	1,84 [0,94; 3,61]	0,00 [-0,00; 0,01]	
<b>Aktiver Krebs<sup>b</sup></b>								<b>0,9817</b>
Ja	87	4 (4,6)	80	2 (2,5)	1,72 [0,32; 9,26]	1,70 [0,35; 8,33]	0,02 [-0,04; 0,08]	
Nein	2589	20 (0,8)	2609	11 (0,4)	1,84 [0,88; 3,84]	1,83 [0,88; 3,81]	0,00 [-0,00; 0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)<sup>b</sup></b>								<b>0,7306</b>
Studienzentren mit TTR < 1. Quartil (< 51,5%)	403	5 (1,2)	405	4 (1,0)	1,23 [0,33; 4,65]	1,23 [0,33; 4,60]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ 1. Quartil – Median (51,5 – 59,0%)	699	3 (0,4)	711	2 (0,3)	1,54 [0,26; 9,23]	1,53 [0,26; 9,17]	0,00 [-0,00; 0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ Median - < 3. Quartil (59,1 – 68%)	962	10 (1,0)	971	3 (0,3)	3,35 [0,92; 12,16]	3,32 [0,92; 11,94]	0,01 [0,00; 0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ 3. Quartil (> 68%)	588	6 (1,0)	598	4 (0,7)	1,54 [0,43; 5,45]	1,53 [0,44; 5,38]	0,00 [-0,01; 0,01]	
<b>Alter, Gewicht und Serum-Kreatin-Kriterien<sup>b</sup></b>								<b>0,9735</b>
Mindestens ein Kriterium wird erfüllt	469	4 (0,9)	447	2 (0,4)	1,91 [0,35; 10,50]	1,91 [0,35; 10,37]	0,00 [-0,01; 0,01]	
Kein Kriterium wird erfüllt	2207	20 (0,9)	2242	11 (0,5)	1,85 [0,88; 3,86]	1,84 [0,88; 3,82]	0,00 [-0,00; 0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der LE<sup>b</sup></b>								<b>0,8324</b>
Beschränkt (nicht mehr als ein Lungen- lappen mit 25% Perfusion- einschränkung)	79	1 (1,3)	88	1 (1,1)	1,15 [0,07; 18,76]	1,15 [0,07; 18,07]	n.b.	
Moderat (weder beschränkt noch erheblich)	391	5 (1,3)	394	2 (0,5)	2,51 [0,48; 13,06]	2,49 [0,48; 12,95]	0,01 [-0,01; 0,02]	
Erheblich (≥ 2 Lungenlappen mit ≥ 50% Perfusion)	356	3 (0,8)	325	2 (0,6)	1,36 [0,23; 8,19]	1,36 [0,23; 8,06]	n.b.	
<b>Anatomisches Ausmaß der TVT<sup>b</sup></b>								<b>0,9721</b>
Niedriges Risiko (Blutgerinnsel nur in der Vena poplitea)	423	2 (0,5)	440	1 (0,2)	2,08 [0,19; 22,99]	2,07 [0,19; 22,76]	n.b.	
Moderates Risiko (weder niedriges noch hohes Risiko)	569	5 (0,9)	580	3 (0,5)	1,66 [0,40; 6,94]	1,66 [0,41; 6,79]	0,00 [-0,01; 0,01]	
Hohes Risiko (Blutgerinnsel in der Vena iliaca oder der Vena femoralis)	746	6 (0,8)	750	4 (0,5)	1,51 [0,42; 5,37]	1,51 [0,43; 5,32]	n.b.	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>VTE Merkmal<sup>b</sup></b>								<b>0,1583</b>
Provoziert	270	7 (2,6)	268	1 (0,4)	7,24 [0,88; 59,80]	7,07 [0,86; 57,77]	0,02 [0,00; 0,04]	
Unprovoziert	2403	17 (0,7)	2418	12 (0,5)	1,42 [0,68; 2,98]	1,42 [0,68; 2,96]	0,00 [-0,00; 0,01]	
Die Summe der für die einzelnen Subgruppenausprägungen ausgewerteten Studienteilnehmer stimmt aufgrund fehlender Informationen zum jeweiligen Subgruppenmerkmal nicht mit der Gesamtzahl der betrachteten Studienteilnehmer überein.								
<sup>1</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert.								
<sup>a</sup> Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung.								
<sup>b</sup> A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse.								
<sup>c</sup> Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA.								
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus. LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie; n.b. = nicht bestimmbar.								

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Fazit Endpunkt: „Thrombozytopenie“:

Bei der Subgruppenanalyse nach „VTE Merkmal“ lag der p-Wert des Interaktionsterms bei  $< 0,2$  und gab damit einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin und dem Subgruppenmerkmal. Für die restlichen Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikation. Für „Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)“, „Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung II (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)“, „Gewicht“, „Ethnie“, „Volkszugehörigkeit“, „Geographische Region“ und „Gebrechlichkeit“ konnte kein Interaktionstest durchgeführt werden. Für „Volkszugehörigkeit“ ist zu berücksichtigen, dass die Information zu diesem Subgruppenmerkmal für den größten Teil der Studienteilnehmer nicht verfügbar ist.

Es wurde kein Heterogenitätstest durchgeführt, da „VTE Merkmal“ nur zwei Ausprägungen enthält.



**4.3.1.3.2.18 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Akuter Myokardinfarkt**

Tabelle 4-155: Endpunkt: Akuter Myokardinfarkt - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	Interaktionstest (p-Wert)
<b>Akuter Myokardinfarkt</b>								
Alle Patienten	2676	70 (0,3)	2689	6 (0,2)	1,18 [0,40; 3,52]	1,18 [0,40; 3,51]	0,00 [-0,00; 0,00]	<b>0,7677</b>
<b>Indexereignis<sup>a</sup></b>								
LE (mit oder ohne TVT)	928	2 (0,2)	902	1 (0,1)	1,95 [0,18; 21,50]	1,94 [0,18; 21,40]	0,00 [-0,00; 0,00]	<b>0,6399</b>
Nur TVT	1738	5 (0,3)	1773	5 (0,3)	1,02 [0,29; 3,53]	1,02 [0,30; 3,52]	0,00 [-0,00; 0,00]	
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>								
Männer	1561	4 (0,3)	1591	4 (0,3)	1,02 [0,26; 4,08]	1,02 [0,26; 4,07]	-0,00 [-0,00; 0,00]	<b>0,7477</b>
Frauen	1115	3 (0,3)	1098	2 (0,2)	1,55 [0,26; 9,30]	1,55 [0,26; 9,23]	n.b.	
<b>Alter I<sup>b</sup></b>								
< 65 Jahre	1725	5 (0,3)	1753	2 (0,1)	2,54 [0,49; 13,13]	2,54 [0,49; 13,08]	0,00 [-0,00; 0,00]	<b>0,3330</b>
65 - < 75 Jahre	553	1 (0,2)	566	1 (0,2)	1,00 [0,06; 17,00]	1,00 [0,06; 18,08]	-0,00 [-0,00; 0,00]	
≥ 75 Jahre	398	1 (0,3)	370	3 (0,8)	0,31 [0,03; 3,03]	0,32 [0,03; 3,01]	n.b.	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter II<sup>b</sup></b>								<b>0,1636</b>
< 75 Jahre	2278	6 (0,3)	2319	3 (0,1)	2,04 [0,51; 8,16]	2,04 [0,51; 8,13]	0,00 [-0,00; 0,00]	
≥ 75 Jahre	398	1 (0,3)	370	3 (0,8)	0,31 [0,03; 3,03]	0,32 [0,03; 3,01]	n.b.	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,6595</b>
Schwerwiegend oder moderat (≤ 30 oder > 30 - ≤ 50 mL/min)	175	1 (0,6)	163	1 (0,6)	0,86 [0,05; 13,96]	0,86 [0,05; 13,63]	n.b.	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	2 (0,4)	544	3 (0,6)	0,66 [0,11; 3,95]	0,66 [0,11; 3,93]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	4 (0,2)	1756	2 (0,1)	2,04 [0,37; 11,13]	2,04 [0,38; 11,06]	0,00 [-0,00; 0,00]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung II (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Schwerwiegend (≤ 30 mL/min)	14	0	15	0	n.b.	n.b.	n.b.	
Moderat (> 30 - ≤ 50 mL/min)	161	1 (0,6)	148	1 (0,7)	0,86 [0,05; 13,92]	0,86 [0,05; 13,55]	n.b.	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min>)	549	2 (0,4)	544	3 (0,6)	0,66 [0,11; 3,95]	0,66 [0,11; 3,93]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	4 (0,2)	1756	2 (0,1)	2,04 [0,37; 11,13]	2,04 [0,38; 11,06]	0,00 [-0,00; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Body Mass Index (BMI) I<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
≤ 28 kg/m <sup>2</sup>	1359	3 (0,2)	1356	4 (0,3)	0,75 [0,17; 3,35]	0,75 [0,17; 3,34]	-0,00 [-0,00; 0,00]	
> 28 - ≤ 33 kg/m <sup>2</sup>	779	1 (0,1)	799	2 (0,3)	0,51 [0,05; 5,67]	0,51 [0,05; 5,69]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
> 33 kg/m <sup>2</sup>	523	3 (0,6)	515	0	n.b.	n.b.	n.b.	
<b>Body Mass Index (BMI) II<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	725	2 (0,3)	711	4 (0,6)	0,48 [0,09; 2,65]	0,48 [0,09; 2,65]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
> 25 - ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	999	1 (0,1)	1029	1 (<0,1)	1,02 [0,06; 16,68]	1,02 [0,06; 17,13]	0,00 [-0,00; 0,00]	
> 30 - ≤ 35 kg/m <sup>2</sup>	575	1 (0,2)	587	1 (0,2)	1,02 [0,06; 16,37]	1,02 [0,06; 16,46]	0,00 [-0,00; 0,00]	
> 35 kg/m <sup>2</sup>	362	3 (0,8)	343	0	n.b.	n.b.	n.b.	
<b>Gewicht<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
≤ 60 kg	230	2 (0,9)	243	1 (0,4)	2,28 [0,20; 25,35]	2,26 [0,21; 24,68]	n.b.	
> 60 - < 100 kg	1920	3 (0,2)	1924	5 (0,3)	0,60 [0,14; 2,51]	0,60 [0,14; 2,52]	-0,00 [-0,00; 0,00]	
≥ 100 kg	521	2 (0,4)	518	0	n.b.	n.b.	n.b.	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ethnie<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Weiß	2205	5 (0,2)	2229	5 (0,2)	1,02 [0,29; 3,51]	1,02 [0,29; 3,50]	0,00 [-0,00; 0,00]	
Schwarz oder Afroamerikaner	106	0	98	1 (1,0)	0,00 [n.b.; n.b.]	0,00 [n.b.; n.b.]	n.b.	
Asiatisch	227	1 (0,4)	226	0	n.b.	n.b.	n.b.	
Andere	93	1 (1,1)	86	0	n.b.	n.b.	n.b.	
<b>Volkszugehörigkeit<sup>b,c</sup></b>								<b>n.b.</b>
Latein- amerikanisch	19	0	18	1 (5,6)	0,00 [n.b.; n.b.]	0,00 [n.b.; n.b.]	n.b.	
Nicht latein- amerikanisch	363	1 (0,3)	376	0	n.b.	n.b.	n.b.	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Geographische Region<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Nordamerika	529	2 (0,4)	546	1 (0,2)	2,07 [0,19; 22,92]	2,07 [0,19; 22,74]	0,00 [-0,00; 0,01]	
Lateinamerika	150	2 (1,3)	152	1 (0,7)	2,02 [0,18; 22,77]	2,01 [0,18; 22,75]	0,01 [-0,02; 0,03]	
Europa/Mittlerer Osten/Afrika	1719	0	1704	4 (0,2)	0,00 [n.b.; n.b.]	0,00 [n.b.; n.b.]	-0,00 [-0,00; -0,00]	
Asien/Pazifischer Raum	278	3 (1,1)	287	0	n.b.	n.b.	n.b.	
<b>Gebrechlichkeit<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Ja	45	1 (2,2)	52	0	n.b.	n.b.	n.b.	
Sonstig	2631	6 (0,2)	2637	6 (0,2)	1,01 [0,32; 3,13]	1,01 [0,32; 3,13]	0,00 [-0,00; 0,00]	
<b>Aktiver Krebs<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Ja	87	0	80	1 (1,3)	0,00 [n.b.; n.b.]	0,00 [n.b.; n.b.]	n.b.	
Nein	2589	7 (0,3)	2609	5 (0,2)	1,42 [0,45; 4,47]	1,42 [0,45; 4,46]	0,00 [-0,00; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Studienzentren mit TTR < 1. Quartil (< 51,5%)	403	0	405	2 (0,5)	0,00 [n.b.; n.b.]	0,00 [n.b.; n.b.]	n.b.	
Studienzentren mit TTR ≥ 1. Quartil – Median (51,5 – 59,0%)	699	3 (0,4)	711	2 (0,3)	1,53 [0,26; 9,11]	1,53 [0,26; 9,03]	0,00 [-0,00; 0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ Median - < 3. Quartil (59,1 – 68%)	962	3 (0,3)	971	1 (0,1)	3,00 [0,32; 28,17]	3,00 [0,33; 27,58]	0,00 [-0,00; 0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ 3. Quartil (> 68%)	588	1 (0,2)	598	1 (0,2)	1,03 [0,06; 16,52]	1,03 [0,06; 16,38]	n.b.	
<b>Alter, Gewicht und Serum-Kreatin-Kriterien<sup>b</sup></b>								<b>0,4010</b>
Mindestens ein Kriterium wird erfüllt	469	2 (0,4)	447	3 (0,7)	0,63 [0,10; 3,80]	0,63 [0,11; 3,76]	n.b.	
Kein Kriterium wird erfüllt	2207	5 (0,2)	2242	3 (0,1)	1,69 [0,40; 7,09]	1,69 [0,40; 7,07]	0,00 [-0,00; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der LE<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Beschränkt (nicht mehr als ein Lungen- lappen mit 25% Perfusion- einschränkung)	79	0	88	0	n.b.	n.b.	n.b.	
Moderat (weder beschränkt noch erheblich)	391	2 (0,5)	394	1 (0,3)	2,03 [0,18, 22,51]	2,03 [0,18; 22,26]	n.b.	
Erheblich (≥ 2 Lungenlappen mit ≥ 50% Perfusion)	356	0	325	0	n.b.	n.b.	n.b.	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der TVT<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Niedriges Risiko (Blutgerinnsel nur in der Vena poplitea)	423	1 (0,2)	440	0	n.b.	n.b.	n.b.	
Moderates Risiko (weder niedriges noch hohes Risiko)	569	2 (0,4)	580	3 (0,5)	0,68 [0,11; 4,08]	0,68 [0,11; 4,06]	n.b.	
Hohes Risiko (Blutgerinnsel in der Vena iliaca oder der Vena femoralis)	746	2 (0,3)	750	2 (0,3)	1,00 [0,14; 7,15]	1,00 [0,14; 7,11]	n.b.	
<b>VTE Merkmal<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Provoziert	270	2 (0,7)	268	0	n.b.	n.b.	0,01 [-0,00; 0,02]	
Unprovoziert	2403	5 (0,2)	2418	6 (0,2)	0,84 [0,26; 2,77]	0,84 [0,26; 2,76]	-0,00 [-0,00; 0,00]	
Die Summe der für die einzelnen Subgruppenausprägungen ausgewerteten Studienteilnehmer stimmt aufgrund fehlender Informationen zum jeweiligen Subgruppenmerkmal nicht mit der Gesamtzahl der betrachteten Studienteilnehmer überein.								
<sup>1</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert.								
<sup>a</sup> Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung.								
<sup>b</sup> A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse.								
<sup>c</sup> Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA.								
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus. LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie; n.b. = nicht bestimmbar.								

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)



Fazit Endpunkt: „Akuter Myokardinfarkt“:

Bei der Subgruppenanalyse nach „Alter II“ lag der p-Wert des Interaktionsterms bei  $< 0,2$  und gab damit einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin und dem Subgruppenmerkmal. Für die restlichen Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikation. Für „Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)“, „Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung II (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)“, „Gewicht“, „Ethnie“, „Volkszugehörigkeit“, „Geographische Region“ und „Gebrechlichkeit“ konnte kein Interaktionstest durchgeführt werden. Für „Volkszugehörigkeit“ ist zu berücksichtigen, dass die Information zu diesem Subgruppenmerkmal für den größten Teil der Studienteilnehmer nicht verfügbar ist.

Es wurde kein Heterogenitätstest durchgeführt, da das Subgruppenmerkmal „Alter II“ nur zwei Ausprägungen enthält. Für die Subgruppenanalyse nach „Alter II“ liegt die Effektrichtung bei Patienten jünger als 75 Jahre gleich wie in der Gesamtpopulation. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Fallzahlen in beiden Subgruppen sowohl unter Apixaban als auch unter Enoxaparin/Warfarin gering sind. Bei Patienten älter als 75 Jahre wies Apixaban ein deutlich geringeres Risiko als der ZVT Enoxaparin/Warfarin auf.

**4.3.1.3.2.19 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Akuter Schlaganfall**

Tabelle 4-156: Endpunkt: Akuter Schlaganfall - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	Interaktionstest (p-Wert)
<b>Akuter Schlaganfall</b>								
Alle Patienten	2676	15 (0,6)	2689	13 (0,5)	1,18 [0,56; 2,48]	1,17 [0,56; 2,46]	0,00 [-0,00; 0,00]	<b>0,6706</b>
<b>Indexereignis<sup>a</sup></b>								<b>0,8413</b>
LE (mit oder ohne TVT)	928	2 (0,2)	902	2 (0,2)	0,97 [0,14; 6,91]	0,97 [0,14; 6,89]	-0,00 [-0,00; 0,00]	
Nur TVT	1738	13 (0,7)	1773	11 (0,6)	1,21 [0,54; 2,70]	1,21 [0,54; 2,68]	0,00 [-0,00; 0,01]	
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>								<b>0,6939</b>
Männer	1561	8 (0,5)	1591	8 (0,5)	1,01 [0,38; 2,71]	1,01 [0,38; 2,69]	n.b.	
Frauen	1115	7 (0,6)	1098	5 (0,5)	1,42 [0,45; 4,48]	1,41 [0,45; 4,43]	0,00 [-0,00; 0,01]	
<b>Alter I<sup>b</sup></b>								<b>0,4819</b>
< 65 Jahre	1725	7 (0,4)	1753	6 (0,3)	1,19 [0,40; 3,54]	1,19 [0,40; 3,52]	0,00 [-0,00; 0,00]	
65 - < 75 Jahre	553	3 (0,5)	566	5 (0,9)	0,63 [0,15; 2,69]	0,64 [0,15; 2,70]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
≥ 75 Jahre	398	5 (1,3)	370	2 (0,5)	2,39 [0,46; 12,47]	2,37 [0,46; 12,07]	n.b.	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter II<sup>b</sup></b>								<b>0,3270</b>
< 75 Jahre	2278	10 (0,4)	2319	11 (0,5)	0,93 [0,40; 2,21]	0,94 [0,40; 2,20]	-0,00 [-0,00; 0,00]	
≥ 75 Jahre	398	5 (1,3)	370	2 (0,5)	2,39 [0,46; 12,47]	2,37 [0,46; 12,07]	n.b.	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,4905</b>
Schwerwiegend oder moderat (≤ 30 oder > 30 - ≤ 50 mL/min)	175	3 (1,7)	163	3 (1,8)	0,86 [0,17; 4,36]	0,86 [0,18; 4,18]	n.b.	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	5 (0,9)	544	2 (0,4)	2,49 [0,48; 12,91]	2,47 [0,48; 12,67]	0,01 [-0,00; 0,01]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	6 (0,3)	1756	8 (0,5)	0,77 [0,27; 2,23]	0,77 [0,27; 2,22]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung II (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Schwerwiegend (≤ 30 mL/min)	14	1 (7,1)	15	0	n.b.	n.b.	n.b.	
Moderat (> 30 - ≤ 50 mL/min)	161	2 (1,2)	148	3 (2,0)	0,57 [0,09; 3,46]	0,57 [0,10; 3,36]	n.b.	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	5 (0,9)	544	2 (0,4)	2,49 [0,48; 12,91]	2,47 [0,48; 12,67]	0,01 [-0,00; 0,01]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	6 (0,3)	1756	8 (0,5)	0,77 [0,27; 2,23]	0,77 [0,27; 2,22]	-0,00 [-0,01; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Body Mass Index (BMI) I<sup>b</sup></b>								<b>0,8351</b>
≤ 28 kg/m <sup>2</sup>	1359	8 (0,6)	1356	6 (0,4)	1,33 [0,46; 3,86]	1,33 [0,46; 3,83]	0,00 [-0,00; 0,01]	
> 28 - ≤ 33 kg/m <sup>2</sup>	779	3 (0,4)	799	4 (0,5)	0,77 [0,17; 3,46]	0,77 [0,17; 3,44]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
> 33 kg/m <sup>2</sup>	523	3 (0,6)	515	3 (0,6)	1,06 [0,21; 5,28]	1,06 [0,21; 5,19]	n.b.	
<b>Body Mass Index (BMI) II<sup>b</sup></b>								<b>0,9959</b>
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	725	5 (0,7)	711	4 (0,6)	1,21 [0,32; 4,53]	1,21 [0,32; 4,50]	0,00 [-0,01; 0,01]	
> 25 - ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	999	4 (0,4)	1029	4 (0,4)	1,06 [0,26; 4,24]	1,06 [0,26; 4,20]	n.b.	
> 30 - ≤ 35 kg/m <sup>2</sup>	575	3 (0,5)	587	3 (0,5)	1,02 [0,21; 5,10]	1,02 [0,21; 5,06]	0,00 [-0,01; 0,01]	
> 35 kg/m <sup>2</sup>	362	2 (0,6)	343	2 (0,6)	1,05 [0,15; 7,50]	1,05 [0,15; 7,35]	n.b.	
<b>Gewicht<sup>b</sup></b>								<b>0,5608</b>
≤ 60 kg	230	1 (0,4)	243	2 (0,8)	0,56 [0,05; 6,26]	0,56 [0,05; 6,17]	n.b.	
> 60 - < 100 kg	1920	13 (0,7)	1924	9 (0,5)	1,47 [0,62; 3,44]	1,46 [0,63; 3,41]	0,00 [-0,00; 0,00]	
≥ 100 kg	521	1 (0,2)	518	2 (0,4)	0,49 [0,04; 5,44]	0,49 [0,04; 5,40]	n.b.	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ethnie<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Weiß	2205	12 (0,5)	2229	11 (0,5)	1,11 [0,49; 2,53]	1,11 [0,49; 2,51]	0,00 [-0,00; 0,00]	
Schwarz oder Afroamerikaner	106	0	98	0	n.b.	n.b.	n.b.	
Asiatisch	227	1 (0,4)	226	1 (0,4)	0,98 [0,06; 15,84]	0,98 [0,06; 15,59]	n.b.	
Andere	93	2 (2,2)	86	1 (1,2)	1,93 [0,17; 22,42]	1,91 [0,16; 22,31]	0,01 [-0,03; 0,05]	
<b>Volkszugehörigkeit<sup>b,c</sup></b>								<b>n.b.</b>
Latein- amerikanisch	19	0	18	0	n.b.	n.b.	n.b.	
Nicht latein- amerikanisch	363	2 (0,6)	376	1 (0,3)	2,07 [0,19; 22,94]	2,07 [0,19; 23,11]	0,00 [-0,01; 0,01]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Geographische Region<sup>b</sup></b>								<b>0,9470</b>
Nordamerika	529	4 (0,8)	546	3 (0,5)	1,38 [0,31; 6,21]	1,38 [0,31; 6,11]	0,00 [-0,01; 0,01]	
Lateinamerika	150	2 (1,3)	152	1 (0,7)	2,08 [0,19; 23,30]	2,07 [0,19; 22,49]	n.b.	
Europa/Mittlerer Osten/Afrika	1719	8 (0,5)	1704	8 (0,5)	1,01 [0,38; 2,71]	1,01 [0,38; 2,70]	0,00 [-0,00; 0,00]	
Asien/Pazifischer Raum	278	1 (0,4)	287	1 (0,3)	1,01 [0,06; 16,24]	1,01 [0,06; 16,03]	n.b.	
<b>Gebrechlichkeit<sup>b</sup></b>								<b>0,9949</b>
Ja	45	1 (2,2)	52	1 (1,9)	1,00 [0,06; 16,79]	1,00 [0,07; 15,24]	n.b.	
Sonstig	2631	14 (0,5)	2637	12 (0,5)	1,19 [0,55; 2,57]	1,19 [0,55; 2,56]	0,00 [-0,00; 0,00]	
<b>Aktiver Krebs<sup>b</sup></b>								<b>0,4457</b>
Ja	87	2 (2,3)	80	3 (3,8)	0,65 [0,11; 4,07]	0,67 [0,12; 3,84]	n.b.	
Nein	2589	13 (0,5)	2609	10 (0,4)	1,33 [0,58; 3,03]	1,32 [0,58; 3,01]	0,00 [-0,00; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)<sup>b</sup></b>								<b>0,1475</b>
Studienzentren mit TTR < 1. Quartil (< 51,5%)	403	4 (1,0)	405	1 (0,2)	4,17 [0,46; 37,54]	4,13 [0,46; 36,75]	n.b.	
Studienzentren mit TTR ≥ 1. Quartil – Median (51,5 – 59,0%)	699	3 (0,4)	711	7 (1,0)	0,43 [0,11; 1,67]	0,43 [0,11; 1,67]	-0,01 [-0,01; 0,00]	
Studienzentren mit TTR ≥ Median - < 3. Quartil (59,1 – 68%)	962	3 (0,3)	971	4 (0,4)	0,77 [0,17; 3,46]	0,77 [0,17; 3,46]	-0,00 [-0,01; 0,00]	
Studienzentren mit TTR ≥ 3. Quartil (> 68%)	588	5 (0,9)	598	1 (0,2)	5,21 [0,61; 44,78]	5,14 [0,60; 43,81]	n.b.	
<b>Alter, Gewicht und Serum-Kreatin-Kriterien<sup>b</sup></b>								<b>0,6668</b>
Mindestens ein Kriterium wird erfüllt	469	6 (1,3)	447	4 (0,9)	1,43 [0,40; 5,13]	1,42 [0,41; 4,99]	n.b.	
Kein Kriterium wird erfüllt	2207	9 (0,4)	2242	9 (0,4)	1,03 [0,41; 2,60]	1,03 [0,41; 2,59]	0,00 [-0,00; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der LE<sup>b</sup></b>								<b>n.b.</b>
Beschränkt (nicht mehr als ein Lungen- lappen mit 25% Perfusion- einschränkung)	79	1 (1,3)	88	0	n.b.	n.b.	n.b.	
Moderat (weder beschränkt noch erheblich)	391	0	394	2 (0,5)	0,00 [n.b.; n.b.]	0,00 [n.b.; n.b.]	-0,01 [-0,01; 0,00]	
Erheblich ( $\geq 2$ Lungenlappen mit $\geq 50\%$ Perfusion)	356	0	325	0	n.b.	n.b.	n.b.	



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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der TVT<sup>b</sup></b>								<b>0,9758</b>
Niedriges Risiko (Blutgerinnsel nur in der Vena poplitea)	423	2 (0,5)	440	2 (0,5)	1,04 [0,15; 7,39]	1,04 [0,15; 7,32]	n.b.	
Moderates Risiko (weder niedriges noch hohes Risiko)	569	4 (0,7)	580	3 (0,5)	1,36 [0,30; 6,12]	1,36 [0,31; 6,06]	n.b.	
Hohes Risiko (Blutgerinnsel in der Vena iliaca oder der Vena femoralis)	746	7 (0,9)	750	6 (0,8)	1,17 [0,39; 3,51]	1,71 [0,40; 3,47]	n.b.	
<b>VTE Merkmal<sup>b</sup></b>								<b>0,9087</b>
Provoziert	270	1 (0,4)	268	1 (0,4)	1,02 [0,06; 16,48]	1,02 [0,06; 16,22]	n.b.	
Unprovoziert	2403	14 (0,6)	2418	12 (0,5)	1,19 [0,55; 2,58]	1,19 [0,55; 2,56]	0,00 [-0,00; 0,00]	
Die Summe der für die einzelnen Subgruppenausprägungen ausgewerteten Studienteilnehmer stimmt aufgrund fehlender Informationen zum jeweiligen Subgruppenmerkmal nicht mit der Gesamtzahl der betrachteten Studienteilnehmer überein.								
<sup>1</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert.								
<sup>a</sup> Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung.								
<sup>b</sup> A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse.								
<sup>c</sup> Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA.								
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus. LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie; n.b. = nicht bestimmbar.								

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Fazit Kombinationsendpunkt: „Akuter Schlaganfall“:

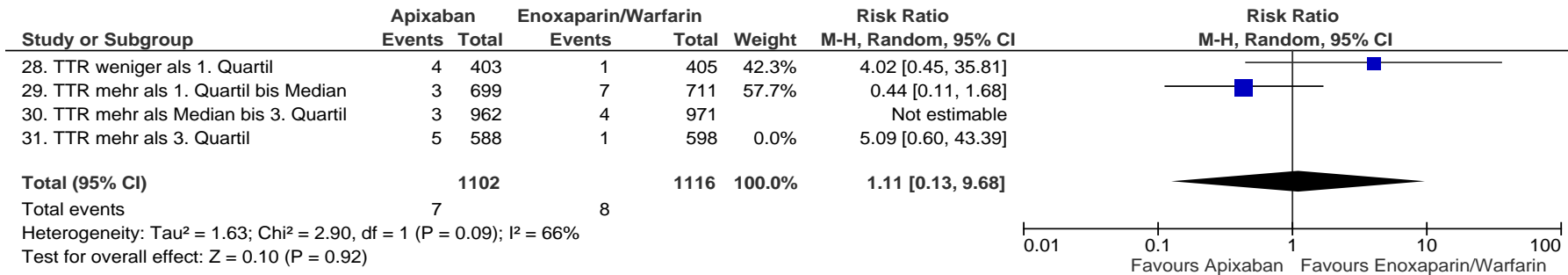
Bei der Subgruppenanalyse nach „Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“ lag der p-Wert des Interaktionsterms bei  $< 0,2$  und gab damit einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin und dem Subgruppenmerkmal. Für die restlichen Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikation. Für „Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung II (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)“, „Ethnie“, „Volkszugehörigkeit“ und „Anatomisches Ausmaß der LE“ konnten keine Interaktionstests durchgeführt werden. Für „Volkszugehörigkeit“ ist zu berücksichtigen, dass die Information zu diesem Subgruppenmerkmal für den größten Teil der Studienteilnehmer nicht verfügbar ist.

Für das Subgruppenmerkmal „Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“, bei dem ein zum Niveau  $\alpha = 0,2$  signifikanter Interaktionsterm und mehr als zwei Subgruppenausprägungen vorlagen, wurden paarweise Heterogenitätstests durchgeführt, um homogene Subgruppenausprägungen zu poolen.

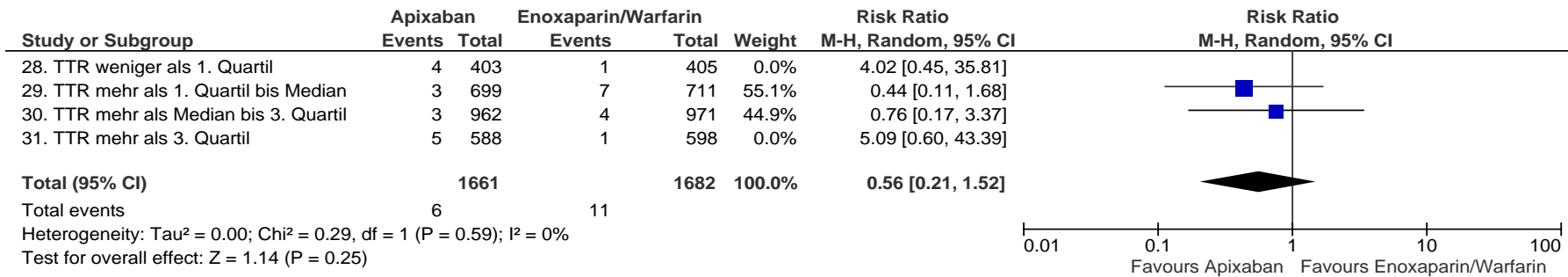
Im Folgenden werden die Ergebnisse im Rahmen der paarweisen Vergleiche dargestellt.

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

**..Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR) < 1. Quartil vs. TTR ≥ 1. Quartil – Median:**



**..Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR) ≥ 1. Quartil – Median vs. TTR ≥ Median - < 3. Quartil:**



**..Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR) ≥ Median - < 3. Quartil vs. TTR ≥ 3. Quartil:**

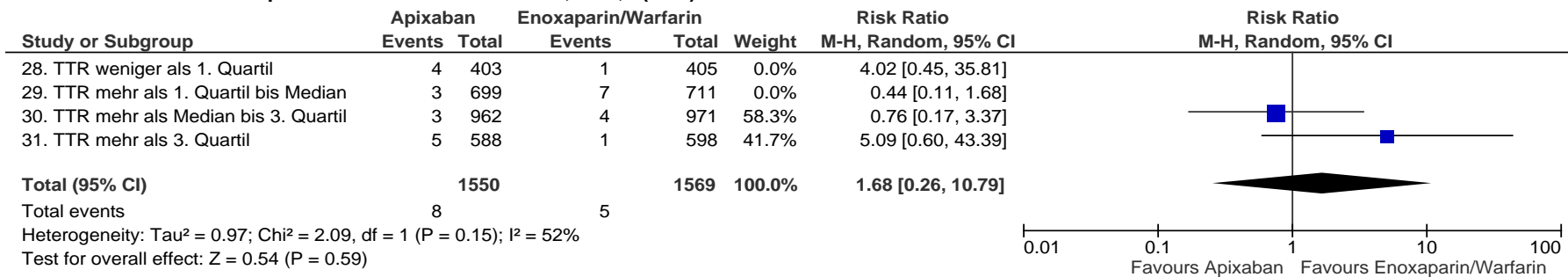
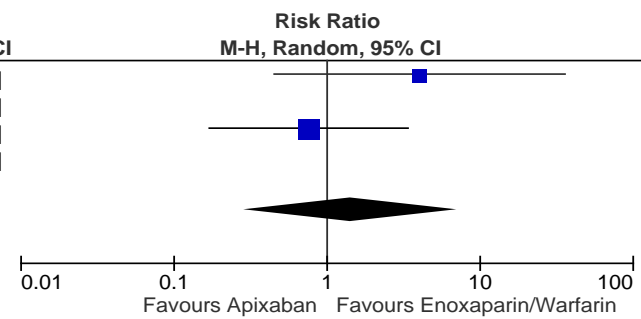


Abbildung 55: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“ des Endpunkts „Akuter Schlaganfall“ (Teil 1)

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

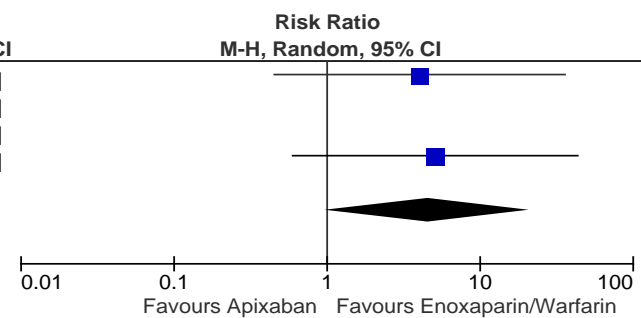
**..Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR) < 1. Quartil vs. TTR ≥ Median - < 3. Quartil:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
28. TTR weniger als 1. Quartil	4	403	1	405	38.3%	4.02 [0.45, 35.81]
29. TTR mehr als 1. Quartil bis Median	3	699	7	711	0.0%	0.44 [0.11, 1.68]
30. TTR mehr als Median bis 3. Quartil	3	962	4	971	61.7%	0.76 [0.17, 3.37]
31. TTR mehr als 3. Quartil	5	588	1	598	0.0%	5.09 [0.60, 43.39]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>1365</b>		<b>1376</b>		<b>100.0%</b>	<b>1.43 [0.29, 7.11]</b>
Total events	7		5			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.50; Chi <sup>2</sup> = 1.55, df = 1 (P = 0.21); I <sup>2</sup> = 35%						
Test for overall effect: Z = 0.44 (P = 0.66)						



**..Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR) < 1. Quartil vs. TTR ≥ 3. Quartil:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
28. TTR weniger als 1. Quartil	4	403	1	405	49.0%	4.02 [0.45, 35.81]
29. TTR mehr als 1. Quartil bis Median	3	699	7	711	0.0%	0.44 [0.11, 1.68]
30. TTR mehr als Median bis 3. Quartil	3	962	4	971	0.0%	0.76 [0.17, 3.37]
31. TTR mehr als 3. Quartil	5	588	1	598	51.0%	5.09 [0.60, 43.39]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>991</b>		<b>1003</b>		<b>100.0%</b>	<b>4.53 [0.98, 20.95]</b>
Total events	9		2			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.02, df = 1 (P = 0.88); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.93 (P = 0.05)						



**..Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR) ≥ 1. Quartil – Median vs. TTR ≥ 3. Quartil:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
28. TTR weniger als 1. Quartil	4	403	1	405	0.0%	4.02 [0.45, 35.81]
29. TTR mehr als 1. Quartil bis Median	3	699	7	711	55.9%	0.44 [0.11, 1.68]
30. TTR mehr als Median bis 3. Quartil	3	962	4	971	0.0%	0.76 [0.17, 3.37]
31. TTR mehr als 3. Quartil	5	588	1	598	44.1%	5.09 [0.60, 43.39]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>1287</b>		<b>1309</b>		<b>100.0%</b>	<b>1.29 [0.12, 14.39]</b>
Total events	8		8			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 2.24; Chi <sup>2</sup> = 3.68, df = 1 (P = 0.06); I <sup>2</sup> = 73%						
Test for overall effect: Z = 0.21 (P = 0.84)						

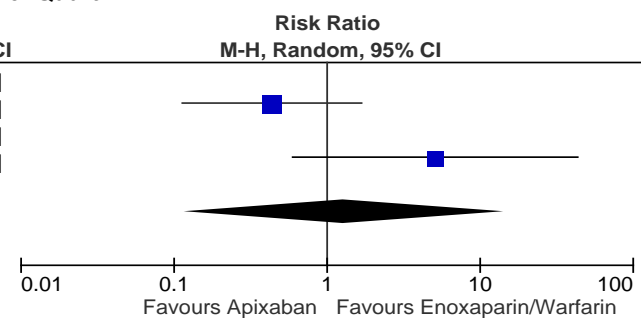


Abbildung 56: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“ des Endpunkts „Akuter Schlaganfall“ (Teil 2)

In Abbildung 55 und Abbildung 56 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“ veranschaulicht. Die Effekte der TTR Stufen „TTR < 1. Quartil“ und „TTR > 3. Quartil“ sind homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Die Effekte der TTR Stufen „TTR  $\geq$  1. Quartil – Median“ und „TTR  $\geq$  Median – < 3. Quartil“ sind homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Effekt zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich die folgenden gepoolten Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal „Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“: TTR < 1. Quartil und  $\geq$  3. Quartil (gepoolt) und TTR  $\geq$  1. Quartil bis < 3. Quartil (gepoolt).

**Nach dem Poolen:**

**„Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR) < 1. Quartil und  $\geq$  3. Quartil vs. TTR  $\geq$  1. Quartil - < 3. Quartil:**

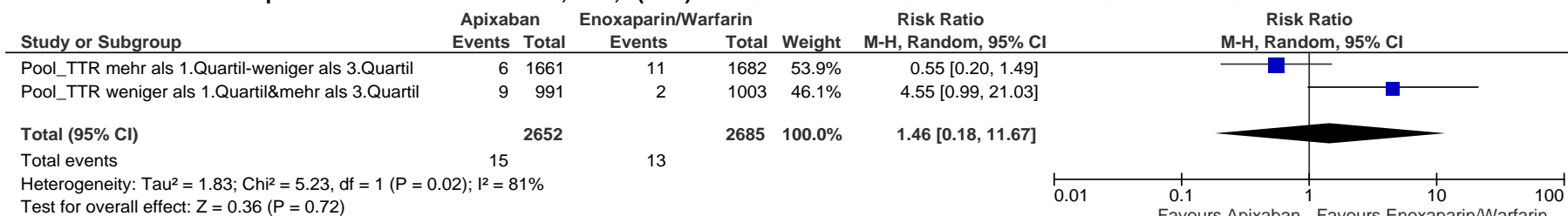


Abbildung 57: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“ des Endpunkts „Akuter Schlaganfall“

In Abbildung 57 wird das Ergebnis der gepoolten Analyse des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden gepoolten Ausprägungen sind heterogen, wobei die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT bei Patienten, die in Studienzentren mit TTR  $\geq$  1. Quartil bis < 3. Quartil behandelt wurden, weiterhin gilt.

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

**4.3.1.3.2.20 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Neuropathische Ereignisse**

Tabelle 4-157: Endpunkt: Neuropathische Ereignisse - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	Interaktionstest (p-Wert)
<b>Neuropathische Ereignisse</b>								
<b>Alle Patienten</b>	2676	70 (2,6)	2689	85 (3,2)	0,82 [0,59; 1,13]	0,82 [0,60; 1,12]	-0,01 [-0,01; 0,00]	<b>0,2171</b>
<b>Indexereignis<sup>a</sup></b>								<b>0,5202</b>
LE (mit oder ohne TVT)	928	34 (3,7)	902	44 (4,9)	0,74 [0,47; 1,17]	0,75 [0,48; 1,16]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
Nur TVT	1738	36 (2,1)	1773	40 (2,3)	0,92 [0,58; 1,44]	0,92 [0,59; 1,43]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>								<b>0,4094</b>
Männer	1561	31 (2,0)	1591	44 (2,8)	0,71 [0,45; 1,14]	0,72 [0,46; 1,13]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
Frauen	1115	39 (3,5)	1098	41(3,7)	0,92 [0,59; 1,44]	0,93 [0,60; 1,42]	-0,00 [-0,02; 0,01]	
<b>Alter I<sup>b</sup></b>								<b>0,3158</b>
< 65 Jahre	1725	48 (2,8)	1753	63 (3,6)	0,77 [0,52; 1,12]	0,77 [0,54; 1,12]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
65 - < 75 Jahre	553	10 (1,8)	566	15 (2,7)	0,68 [0,30; 1,53]	0,69 [0,31; 1,52]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
≥ 75 Jahre	398	12 (3,0)	370	7 (1,9)	1,60 [0,62; 4,11]	1,58 [0,63; 3,96]	0,01 [-0,01; 0,04]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter II<sup>b</sup></b>								<b>0,1357</b>
< 75 Jahre	2278	58 (2,5)	2319	78 (3,4)	0,75 [0,53; 1,05]	0,75 [0,54; 1,05]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
≥ 75 Jahre	398	12 (3,0)	370	7 (1,9)	1,60 [0,62; 4,11]	1,58 [0,63; 3,96]	0,01 [-0,01; 0,04]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,4521</b>
Schwerwiegend oder moderat (≤ 30 oder > 30 - ≤ 50 mL/min)	175	9 (5,1)	163	6 (3,7)	1,46 [0,51; 4,20]	1,43 [0,52; 3,94]	0,02 [-0,03; 0,06]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	14 (2,6)	544	19 (3,5)	0,72 [0,36; 1,46]	0,73 [0,37; 1,44]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	38 (2,2)	1756	56 (3,2)	0,68 [0,45; 1,03]	0,69 [0,46; 1,03]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung II (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,8019</b>
Schwerwiegend (≤ 30 mL/min)	14	1 (7,1)	15	0	n.b.	n.b.	n.b.	
Moderat (> 30 - ≤ 50 mL/min)	161	8 (5,0)	148	6 (4,1)	1,26 [0,42; 3,73]	1,24 [0,44; 3,52]	0,01 [-0,03; 0,06]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	14 (2,6)	544	19 (3,5)	0,72 [0,36; 1,46]	0,73 [0,37; 1,44]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	38 (2,2)	1756	56 (3,2)	0,68 [0,45; 1,03]	0,69 [0,46; 1,03]	-0,01 [-0,02; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Body Mass Index (BMI) I<sup>b</sup></b>								<b>0,1709</b>
≤ 28 kg/m <sup>2</sup>	1359	35 (2,6)	1356	48 (3,5)	0,72 [0,46; 1,12]	0,73 [0,47; 1,12]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
> 28 - ≤ 33 kg/m <sup>2</sup>	779	23 (3,0)	799	18 (2,3)	1,32 [0,71; 2,46]	1,31 [0,71; 2,40]	0,01 [-0,01; 0,02]	
> 33 kg/m <sup>2</sup>	523	11 (2,1)	515	19 (3,7)	0,54 [0,25; 1,16]	0,55 [0,26; 1,16]	-0,02 [-0,04; 0,00]	
<b>Body Mass Index (BMI) II<sup>b</sup></b>								<b>0,6718</b>
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	725	20 (2,8)	711	27 (3,8)	0,73 [0,40; 1,31]	0,73 [0,42; 1,30]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
> 25 - ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	999	26 (2,6)	1029	27 (2,6)	0,98 [0,57; 1,69]	0,98 [0,58; 1,66]	0,00 [-0,01; 0,02]	
> 30 - ≤ 35 kg/m <sup>2</sup>	575	17 (3,0)	587	20 (3,4)	0,86 [0,45; 1,66]	0,87 [0,46; 1,64]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
> 35 kg/m <sup>2</sup>	362	6 (1,7)	343	11 (3,2)	0,47 [0,17; 1,31]	0,48 [0,18; 1,31]	-0,02 [-0,04; 0,00]	
<b>Gewicht<sup>b</sup></b>								<b>0,2028</b>
≤ 60 kg	230	6 (2,6)	243	9 (3,7)	0,68 [0,24; 1,95]	0,69 [0,25; 1,90]	-0,01 [-0,04; 0,02]	
> 60 - < 100 kg	1920	54 (2,8)	1924	56 (2,9)	0,96 [0,66; 1,40]	0,96 [0,66; 1,39]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
≥ 100 kg	521	9 (1,7)	518	20 (3,9)	0,44 [0,20; 0,98]	0,45 [0,21; 0,98]	-0,02 [-0,04; -0,00]	



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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ethnie<sup>b</sup></b>								<b>0,7542</b>
Weiß	2205	54 (2,4)	2229	71 (3,2)	0,76 [0,53; 1,09]	0,76 [0,54; 1,08]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
Schwarz oder Afroamerikaner	106	7 (6,6)	98	5 (5,1)	1,30 [0,40; 4,20]	1,28 [0,43; 3,82]	0,02 [-0,05; 0,08]	
Asiatisch	227	4 (1,8)	226	3 (1,3)	1,32 [0,29; 5,97]	1,32 [0,30; 5,80]	0,00 [-0,02; 0,03]	
Andere	93	4 (4,3)	86	5 (5,8)	0,76 [0,20; 2,94]	0,77 [0,21; 2,77]	-0,01 [-0,07; 0,05]	
<b>Volkszugehörigkeit<sup>b,c</sup></b>								<b>0,8946</b>
Latein- amerikanisch	19	1 (5,3)	18	1 (5,6)	1,10 [0,06; 20,01]	1,09 [0,08; 15,41]	n.b.	
Nicht latein- amerikanisch	363	19 (5,2)	376	25 (6,6)	0,78 [0,42; 1,44]	0,79 [0,44; 1,41]	-0,01 [-0,04; 0,02]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Geographische Region<sup>b</sup></b>								<b>0,9055</b>
Nordamerika	529	31 (5,9)	546	35 (6,4)	0,91 [0,55; 1,50]	0,91 [0,57; 1,46]	-0,00 [-0,03; 0,02]	
Lateinamerika	150	4 (2,7)	152	4 (2,6)	1,02 [0,25; 4,17]	1,02 [0,26; 4,05]	0,00 [-0,04; 0,04]	
Europa/Mittlerer Osten/Afrika	1719	27 (1,6)	1704	37 (2,2)	0,71 [0,43; 1,17]	0,72 [0,44; 1,17]	-0,01 [-0,01; 0,00]	
Asien/Pazifischer Raum	278	8 (2,9)	287	9 (3,1)	0,91 [0,35; 2,40]	0,92 [0,36; 2,34]	-0,00 [-0,03; 0,03]	
<b>Gebrechlichkeit<sup>b</sup></b>								<b>0,4016</b>
Ja	45	3 (6,7)	52	2 (3,8)	1,80 [0,28; 11,44]	1,75 [0,30; 10,20]	0,03 [-0,06; 0,12]	
Sonstig	2631	67 (2,5)	2637	83 (3,1)	0,80 [0,57; 1,11]	0,80 [0,58; 1,10]	-0,01 [-0,01; 0,00]	
<b>Aktiver Krebs<sup>b</sup></b>								<b>0,9133</b>
Ja	87	2 (2,3)	80	2 (2,5)	0,93 [0,12; 6,96]	0,93 [0,13; 6,94]	-0,00 [-0,05; 0,04]	
Nein	2589	68 (2,6)	2609	83 (3,2)	0,82 [0,59; 1,13]	0,82 [0,60; 1,13]	-0,01 [-0,01; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)<sup>b</sup></b>								<b>0,1342</b>
Studienzentren mit TTR < 1. Quartil (< 51,5%)	403	14 (3,5)	405	8 (2,0)	1,80 [0,75; 4,34]	1,77 [0,75; 4,18]	0,02 [-0,01; 0,04]	
Studienzentren mit TTR ≥ 1. Quartil – Median (51,5 – 59,0%)	699	21 (3,0)	711	21 (3,0)	1,03 [0,55; 1,91]	1,03 [0,57; 1,86]	0,00 [-0,01; 0,02]	
Studienzentren mit TTR ≥ Median - < 3. Quartil (59,1 – 68%)	962	21 (2,2)	971	29 (3,0)	0,71 [0,40; 1,26]	0,72 [0,41; 1,25]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ 3. Quartil (> 68%)	588	14 (2,4)	598	27 (4,5)	0,52 [0,27; 0,99]	0,53 [0,28; 1,00]	-0,02 [-0,04; -0,00]	
<b>Alter, Gewicht und Serum-Kreatin-Kriterien<sup>b</sup></b>								<b>0,2929</b>
Mindestens ein Kriterium wird erfüllt	469	14 (3,0)	447	11 (2,5)	1,22 [0,55; 2,72]	1,22 [0,56; 2,65]	0,01 [-0,01; 0,03]	
Kein Kriterium wird erfüllt	2207	56 (2,5)	2242	74 (3,3)	0,76 [0,53; 1,08]	0,76 [0,54; 1,07]	-0,01 [-0,02; 0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der LE<sup>b</sup></b>								<b>0,3278</b>
Beschränkt (nicht mehr als ein Lungen- lappen mit 25% Perfusion- einschränkung)	79	3 (3,8)	88	6 (6,8)	0,51 [0,13; 2,00]	0,52 [0,14; 1,92]	-0,04 [-0,10; 0,03]	
Moderat (weder beschränkt noch erheblich)	391	15 (3,8)	394	22 (5,6)	0,68 [0,35; 1,32]	0,69 [0,36; 1,31]	-0,02 [-0,05; 0,01]	
Erheblich ( $\geq 2$ Lungenlappen mit $\geq 50\%$ Perfusion)	356	15 (4,2)	325	10 (3,1)	1,40 [0,62; 3,17]	1,38 [0,63; 3,04]	0,01 [-0,02; 0,04]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der TVT<sup>b</sup></b>								<b>0,3804</b>
Niedriges Risiko (Blutgerinnsel nur in der Vena poplitea)	423	9 (2,1)	440	7 (1,6)	1,34 [0,49; 3,63]	1,33 [0,50; 3,54]	n.b.	
Moderates Risiko (weder niedriges noch hohes Risiko)	569	10 (1,8)	580	17 (2,9)	0,59 [0,27; 1,31]	0,60 [0,28; 1,30]	n.b.	
Hohes Risiko (Blutgerinnsel in der Vena iliaca oder der Vena femoralis)	746	17 (2,3)	750	16 (2,1)	1,07 [0,54; 2,13]	1,07 [0,54; 2,10]	n.b.	
<b>VTE Merkmal<sup>b</sup></b>								<b>0,5446</b>
Provoziert	270	7 (2,6)	268	11 (4,1)	0,62 [0,24; 1,63]	0,63 [0,25; 1,61]	-0,02 [-0,05; 0,02]	
Unprovoziert	2403	63 (2,6)	2418	74 (3,1)	0,85 [0,60; 1,19]	0,85 [0,61; 1,18]	-0,00 [-0,01; 0,01]	
Die Summe der für die einzelnen Subgruppenausprägungen ausgewerteten Studienteilnehmer stimmt aufgrund fehlender Informationen zum jeweiligen Subgruppenmerkmal nicht mit der Gesamtzahl der betrachteten Studienteilnehmer überein.								
<sup>1</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert.								
<sup>a</sup> Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung.								
<sup>b</sup> A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse.								
<sup>c</sup> Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA.								
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus. LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie; n.b. = nicht bestimmbar.								

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Fazit Endpunkt: „Neuropathische Ereignisse“:

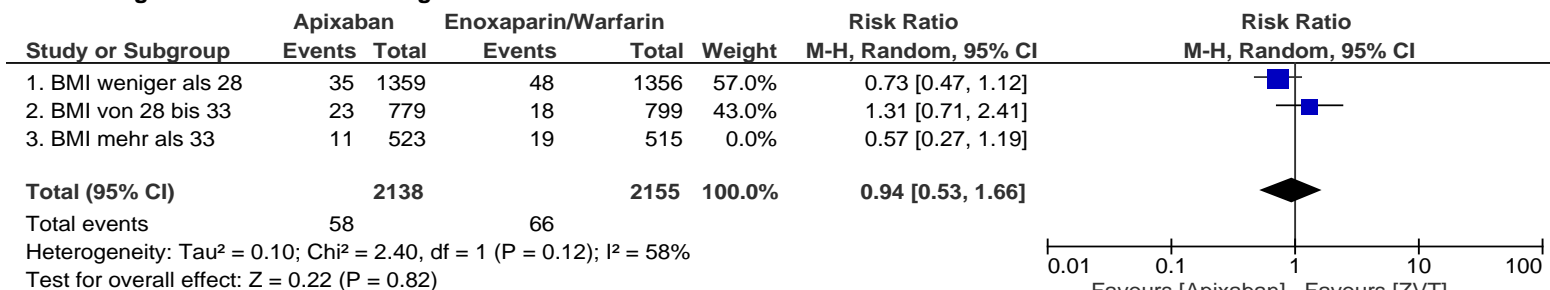
Bei den Subgruppenanalysen nach „Body Mass Index (BMI) I“, „Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“ und „Alter II“ lagen die p-Werte des Interaktionsterms bei  $< 0,2$  und gaben damit einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin und dem Subgruppenmerkmal.

Für die restlichen Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikation. Für „Volkszugehörigkeit“ ist zu berücksichtigen, dass die Information zu diesem Subgruppenmerkmal für den größten Teil der Studienteilnehmer nicht verfügbar ist.

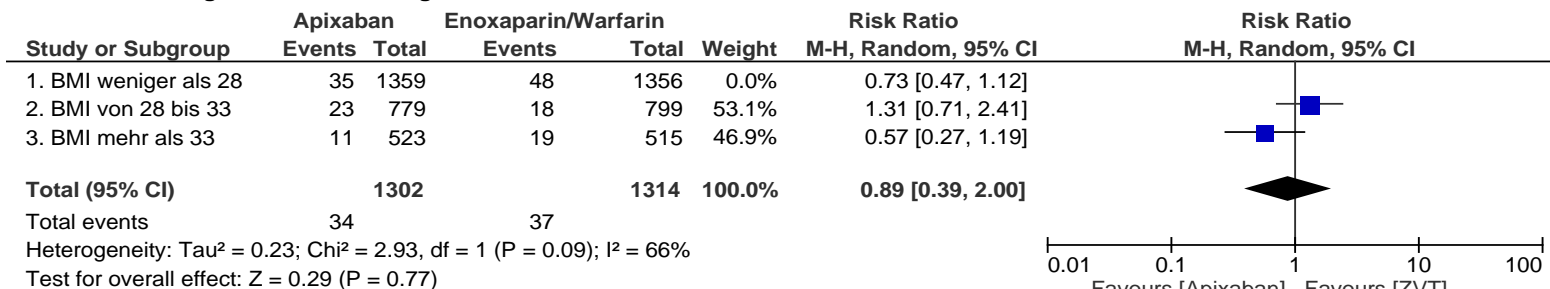
Für die Subgruppenanalyse nach „Alter II“ liegt die Effektrichtung bei Patienten älter als 75 Jahre gleich wie in der Gesamtpopulation. Bei Patienten älter als 75 Jahre wies Apixaban ein deutlich geringeres Risiko als Enoxaparin/Warfarin. Für „Body Mass Index (BMI) I“ und das Subgruppenmerkmal „Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“, bei denen ein zum Niveau  $\alpha = 0,2$  signifikanter Interaktionsterm und mehr als zwei Subgruppenausprägungen vorlagen, wurden paarweise Heterogenitätstests durchgeführt, um homogene Subgruppenmerkmale zu poolen.

Im Folgenden werden Ergebnisse im Rahmen der paarweisen Vergleiche dargestellt.

**BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 28 - ≤ 33 kg/m<sup>2</sup>:**



**BMI > 28 - ≤ 33 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 33 kg/m<sup>2</sup>:**



**BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 33 kg/m<sup>2</sup>:**

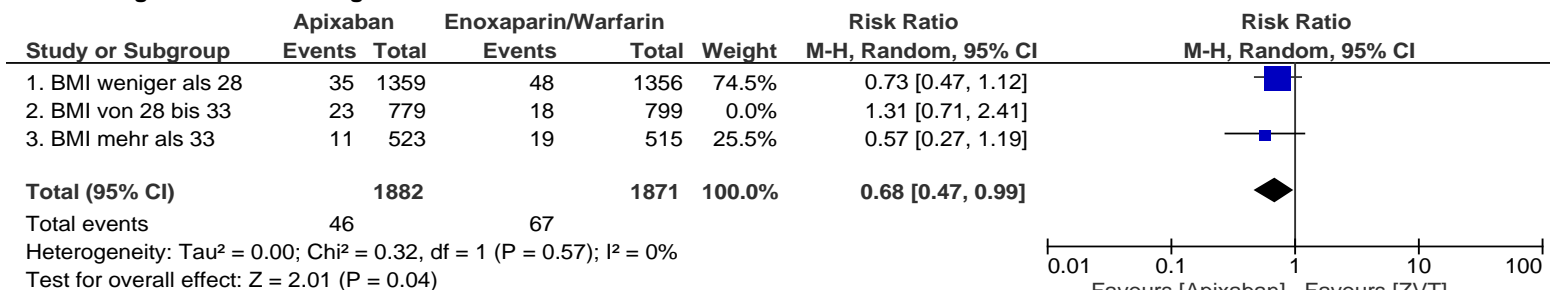


Abbildung 58: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Neuropathische Ereignisse“

In Abbildung 58 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ veranschaulicht. Die Effekte der BMI Kategorien „BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup>“ und „BMI > 33 kg/m<sup>2</sup>“ sind homogen (I<sup>2</sup> < 40%) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich die folgenden Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal „BMI (Body Mass Index) I“: BMI > 28 bis 33 kg/m<sup>2</sup> und BMI ≤ 28 oder > 33 kg/m<sup>2</sup> (gepoolt).

**Nach dem Poolen:**

**..BMI > 28 bis 33 kg/m<sup>2</sup> und BMI ≤ 28 oder > 33 kg/m<sup>2</sup>:**

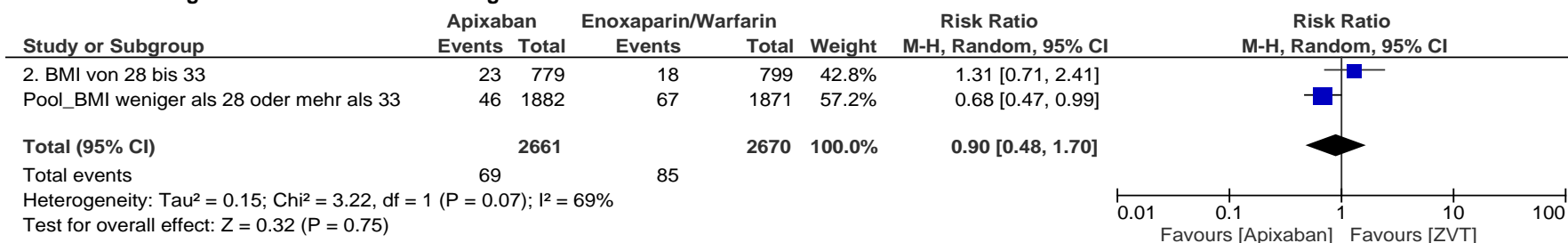


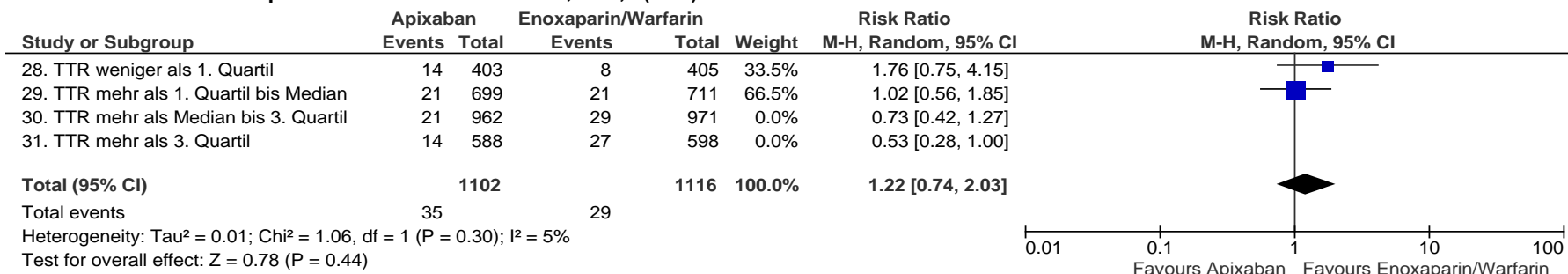
Abbildung 59: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Neuropathische Ereignisse“

In Abbildung 59 werden die Ergebnisse der gepoolten Subgruppenanalyse des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden Ausprägungen sind heterogen, wobei Patienten mit BMI ≤ 28 oder > 33 kg/m<sup>2</sup> (gepoolte Ausprägung) unter Apixaban ein signifikant geringeres Risiko für ein Event aufweisen als unter der ZVT (RR=0,68; 95%-KI: [0,47; 0,99]) und für Patienten mit BMI > 28 bis 33 kg/m<sup>2</sup> weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

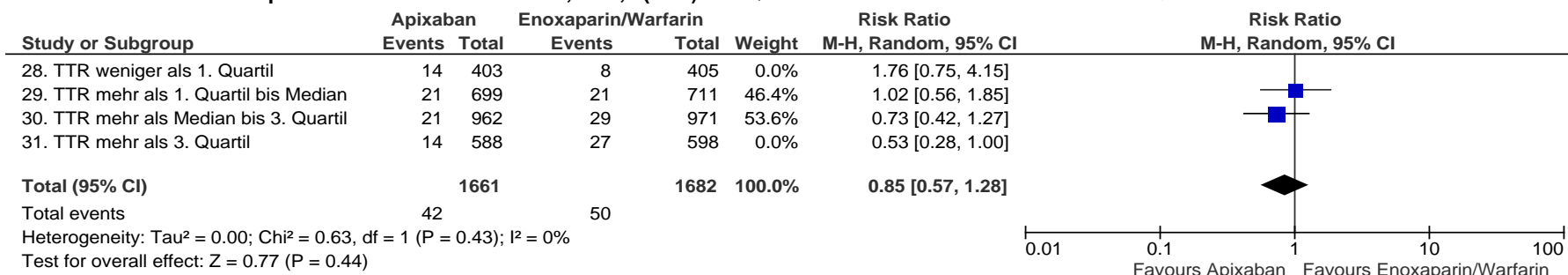


Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**..Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR) < 1. Quartil vs. TTR ≥ 1. Quartil – Median:**



**..Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR) ≥ 1. Quartil – Median vs. TTR ≥ Median - < 3. Quartil:**



**..Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR) ≥ Median - < 3. Quartil vs. TTR ≥ 3. Quartil:**

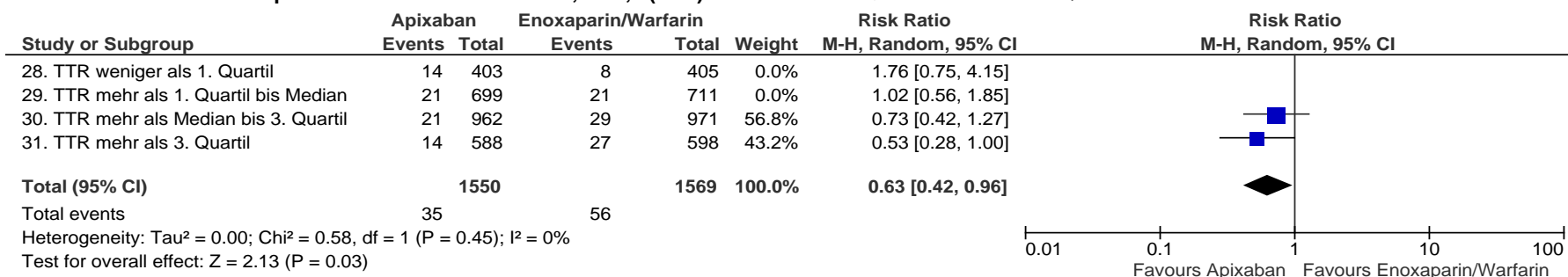
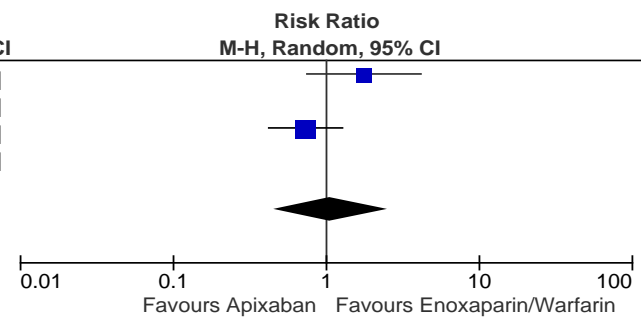


Abbildung 60: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“ des Endpunkts „Neuropathische Ereignisse“ (Teil 1)

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

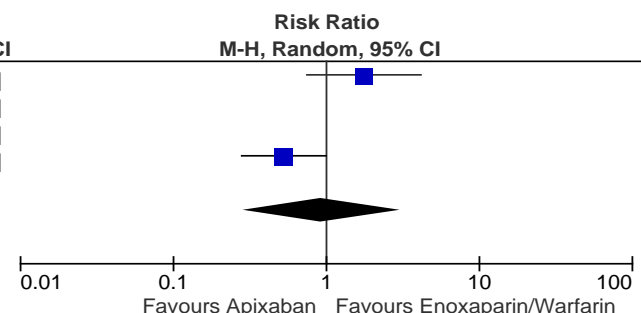
**..Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR) < 1. Quartil vs. TTR ≥ Median - < 3. Quartil:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
28. TTR weniger als 1. Quartil	14	403	8	405	42.8%	1.76 [0.75, 4.15]
29. TTR mehr als 1. Quartil bis Median	21	699	21	711	0.0%	1.02 [0.56, 1.85]
30. TTR mehr als Median bis 3. Quartil	21	962	29	971	57.2%	0.73 [0.42, 1.27]
31. TTR mehr als 3. Quartil	14	588	27	598	0.0%	0.53 [0.28, 1.00]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>1365</b>		<b>1376</b>		<b>100.0%</b>	<b>1.06 [0.45, 2.49]</b>
Total events	35		37			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.25; Chi <sup>2</sup> = 2.84, df = 1 (P = 0.09); I <sup>2</sup> = 65%						
Test for overall effect: Z = 0.14 (P = 0.89)						



**..Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR) < 1. Quartil vs. TTR ≥ 3. Quartil:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
28. TTR weniger als 1. Quartil	14	403	8	405	47.0%	1.76 [0.75, 4.15]
29. TTR mehr als 1. Quartil bis Median	21	699	21	711	0.0%	1.02 [0.56, 1.85]
30. TTR mehr als Median bis 3. Quartil	21	962	29	971	0.0%	0.73 [0.42, 1.27]
31. TTR mehr als 3. Quartil	14	588	27	598	53.0%	0.53 [0.28, 1.00]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>991</b>		<b>1003</b>		<b>100.0%</b>	<b>0.93 [0.29, 3.02]</b>
Total events	28		35			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.58; Chi <sup>2</sup> = 4.89, df = 1 (P = 0.03); I <sup>2</sup> = 80%						
Test for overall effect: Z = 0.12 (P = 0.90)						



**..Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR) ≥ 1. Quartil – Median vs. TTR ≥ 3. Quartil:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
28. TTR weniger als 1. Quartil	14	403	8	405	0.0%	1.76 [0.75, 4.15]
29. TTR mehr als 1. Quartil bis Median	21	699	21	711	51.5%	1.02 [0.56, 1.85]
30. TTR mehr als Median bis 3. Quartil	21	962	29	971	0.0%	0.73 [0.42, 1.27]
31. TTR mehr als 3. Quartil	14	588	27	598	48.5%	0.53 [0.28, 1.00]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>1287</b>		<b>1309</b>		<b>100.0%</b>	<b>0.74 [0.39, 1.41]</b>
Total events	35		48			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.12; Chi <sup>2</sup> = 2.19, df = 1 (P = 0.14); I <sup>2</sup> = 54%						
Test for overall effect: Z = 0.92 (P = 0.36)						

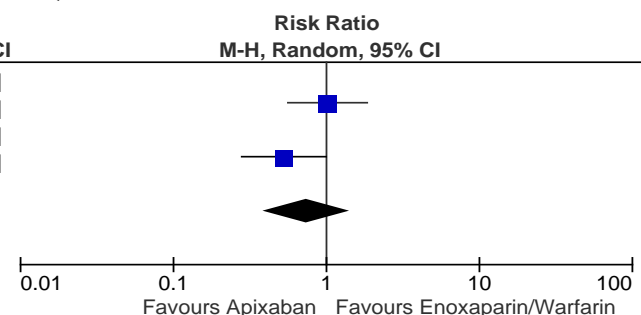
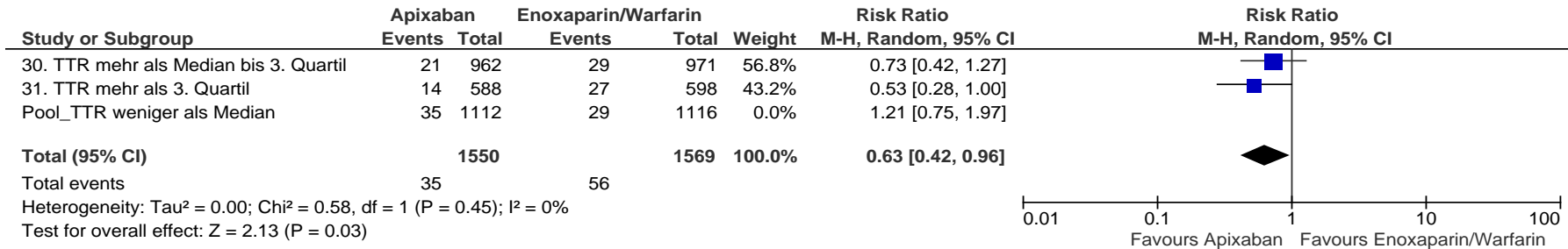


Abbildung 61: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“ des Endpunkts „Neuropathische Ereignisse“ (Teil 2)

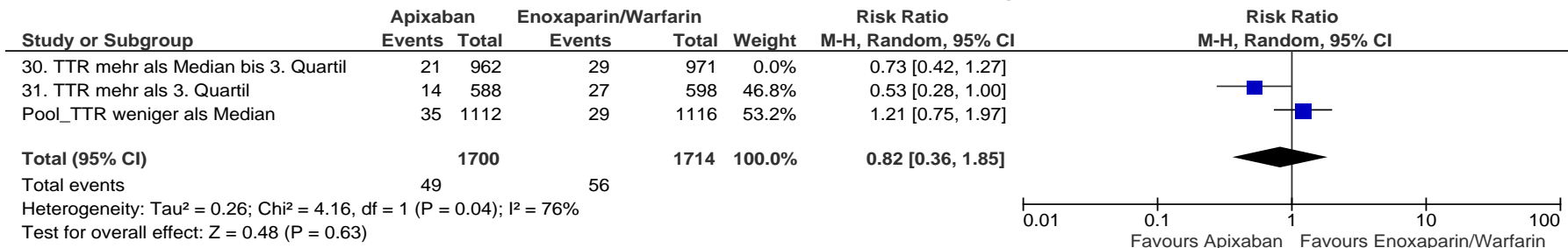
In Abbildung 60 und Abbildung 61 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“ veranschaulicht. Die Effekte der TTR Stufen „TTR < 1. Quartil“ und „TTR ≥ 1. Quartil – Median“ sind homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Darüber hinaus sind die Effekte der TTR Stufen „TTR ≥ 1. Quartil – Median“ und „TTR ≥ Median – < 3. Quartil“ sowie „TTR ≥ Median – < 3. Quartil“ und „TTR ≥ 3. Quartil“ ebenfalls homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich drei Varianten, zwei homogenen Ausprägungen zusammenzufassen.

**Nach dem ersten Poolen (Variante 1):**

**..Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR) ≥ Median - < 3. Quartil vs. TTR ≥ 3. Quartil:**



**..Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR) ≥ 3. Quartil vs. TTR < Median (gepoolt):**



**..Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR) ≥ Median - < 3. Quartil vs. TTR < Median (gepoolt):**

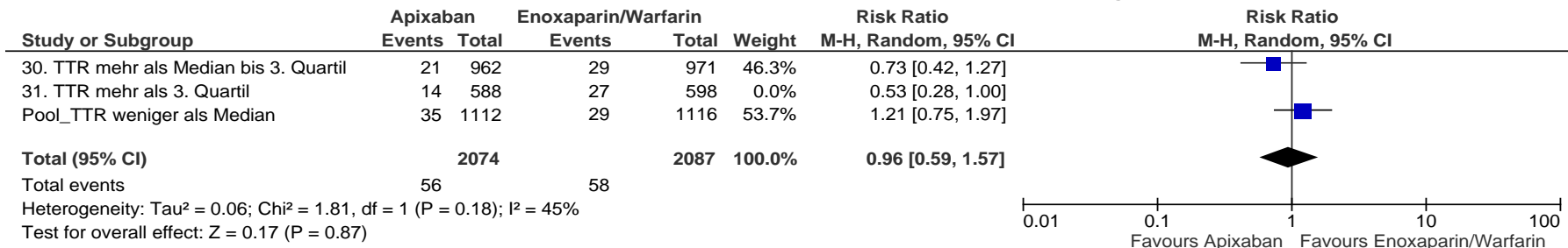
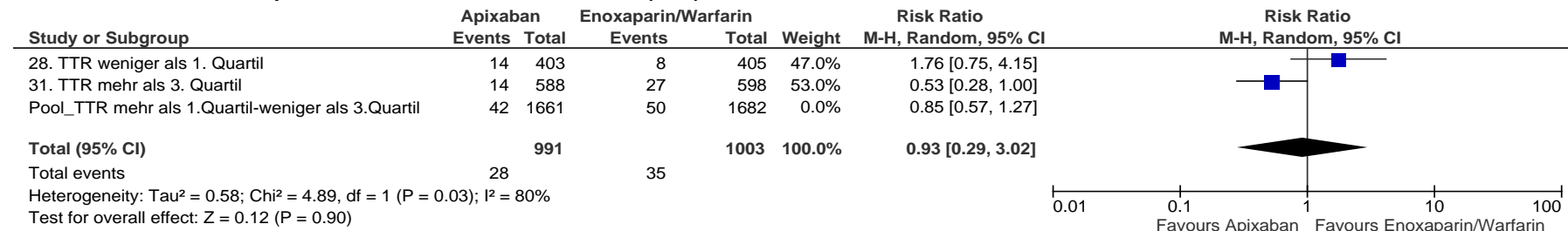


Abbildung 62: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“ des Endpunkts „Neuropathische Ereignisse“ nach dem ersten Poolen (Variante 1)

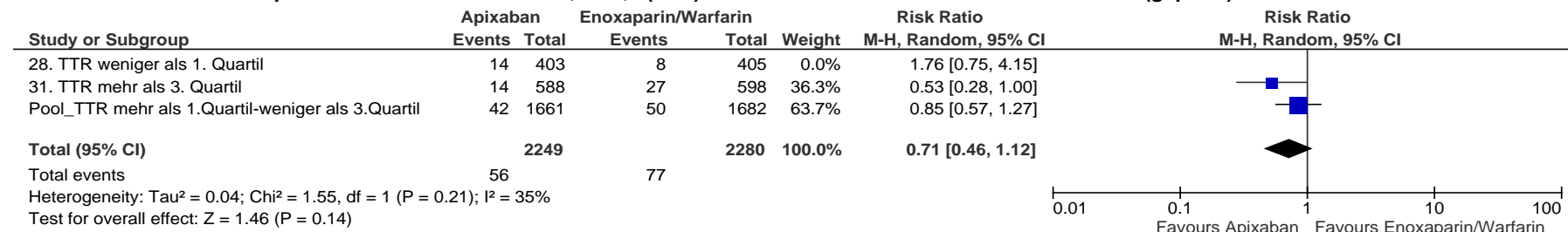
In Abbildung 62 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche nach dem ersten Poolen der ersten Variante dargestellt (gepoolt sind „TTR < 1. Quartil“ und „TTR ≥ 1. Quartil – Median“). Die Effekte der TTR Stufen „TTR < 1. Quartil“ und „TTR ≥ 1. Quartil – Median“ sind homogen ( $P < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich die folgenden Ausprägungen des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“: TTR < Median und TTR ≥ Median.

**Nach dem ersten Poolen (Variante 2):**

**..Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR) < 1. Quartil vs. TTR ≥ 3. Quartil:**



**..Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR) ≥ 3. Quartil vs. TTR ≥ 1. Quartil - < 3. Quartil (gepoolt):**



**..Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR) < 1. Quartil vs. TTR ≥ 1. Quartil - < 3. Quartil (gepoolt):**

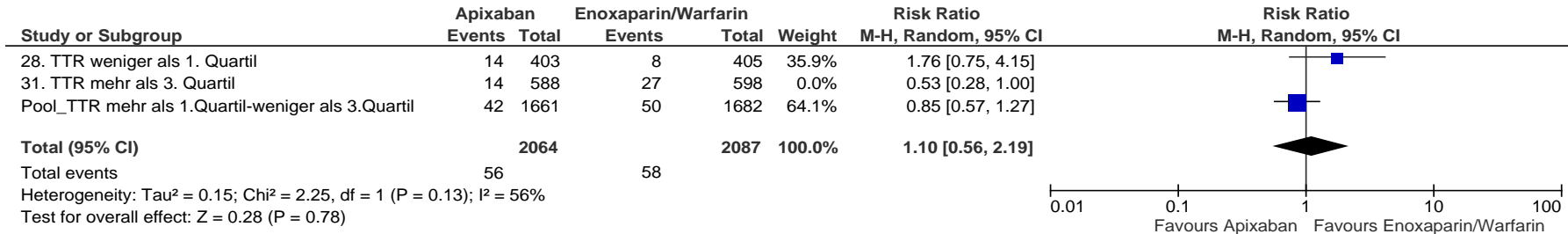
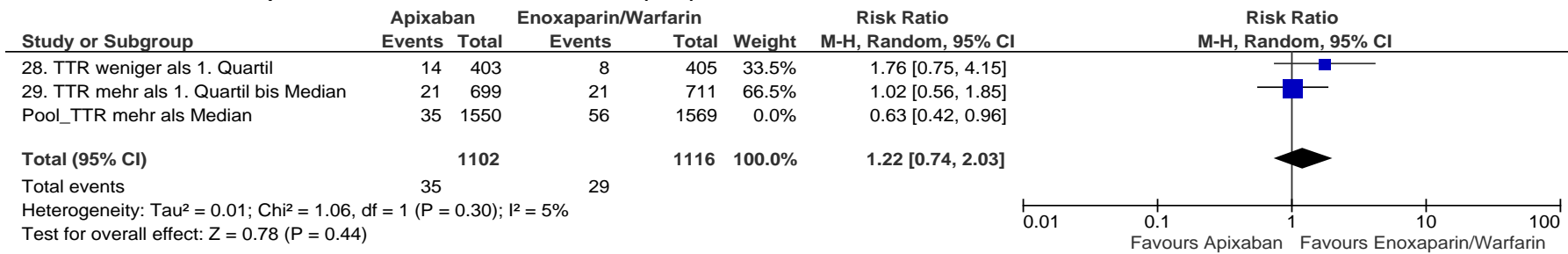


Abbildung 63: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“ des Endpunkts „Neuropathische Ereignisse“ nach dem ersten Poolen (Variante 2)

In Abbildung 63 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche nach dem ersten Poolen der zweiten Variante dargestellt (gepoolt sind „TTR ≥ 1. Quartil – Median“ und „TTR ≥ Median – < 3. Quartil“). Die Effekte der TTR Stufen „TTR ≥ 3. Quartil“ und „TTR ≥ 1. Quartil - < 3. Quartil“ (gepoolte Ausprägung) sind homogen (I<sup>2</sup> < 40%) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich die folgenden Ausprägungen des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“: TTR < 1. Quartil und TTR ≥ 1. Quartil.

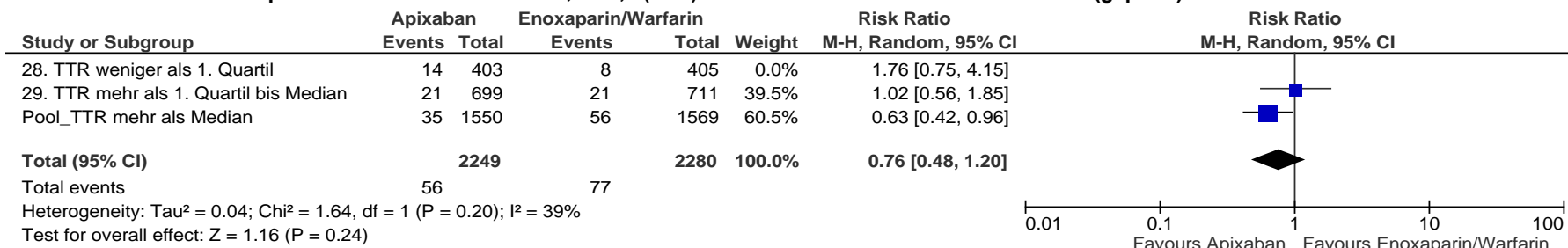
**Nach dem ersten Poolen (Variante 3):**

**..Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR) < 1. Quartil vs. TTR ≥ 1. Quartil – Median:**



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

**..Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR) ≥ 1. Quartil – Median vs. TTR ≥ Median (gepoolt):**



**..Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR) < 1. Quartil vs. TTR ≥ Median (gepoolt):**

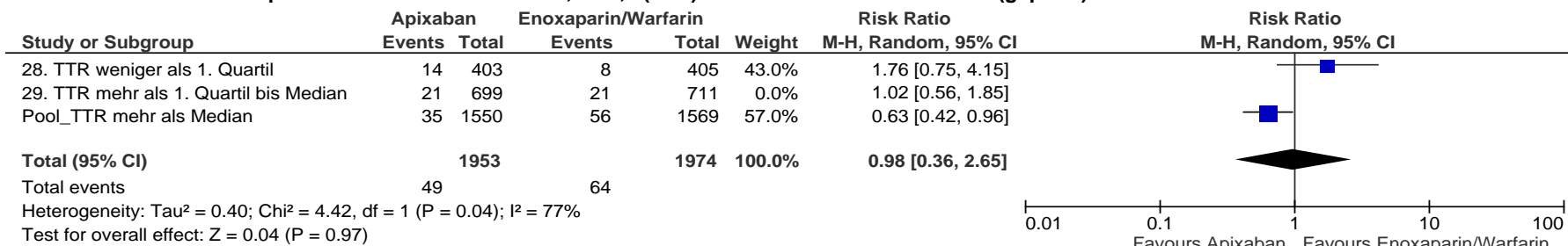


Abbildung 64: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“ des Endpunkts „Neuropathische Ereignisse“ nach dem ersten Poolen (Variante 3)

In Abbildung 64 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche nach dem ersten Poolen der dritten Variante dargestellt (gepoolt sind „TTR ≥ Median – < 3. Quartil“ und „TTR ≥ 3. Quartil“). Die Effekte der TTR Stufen „TTR ≤ 1. Quartil“ und „TTR ≥ 1. Quartil - Median“ sind homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Die Effekte der TTR Stufe „TTR ≥ 1. Quartil - Median“ und „TTR ≥ Median“ (gepoolte Ausprägung) sind ebenfalls homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Da der p-Wert bei der ersten Kombination  $> 0,2$  (siehe Abschnitt 4.2.5.5) beträgt, ergeben sich die folgenden Ausprägungen des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“: TTR < Median und TTR ≥ Median.

Insgesamt ergeben sich nach dem ersten Poolen zwei Varianten, bis eine Dichotomisierung der Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal „Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“ erreicht wurde oder keine homogenen Effekte mehr nachgewiesen werden konnten: 1. TTR < Median und TTR ≥ Median; 2. TTR < 1. Quartil und TTR ≥ 1. Quartil.

**Nach dem zweiten Poolen (Variante 1):**

**..Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR) < Median vs. TTR ≥ Median:**

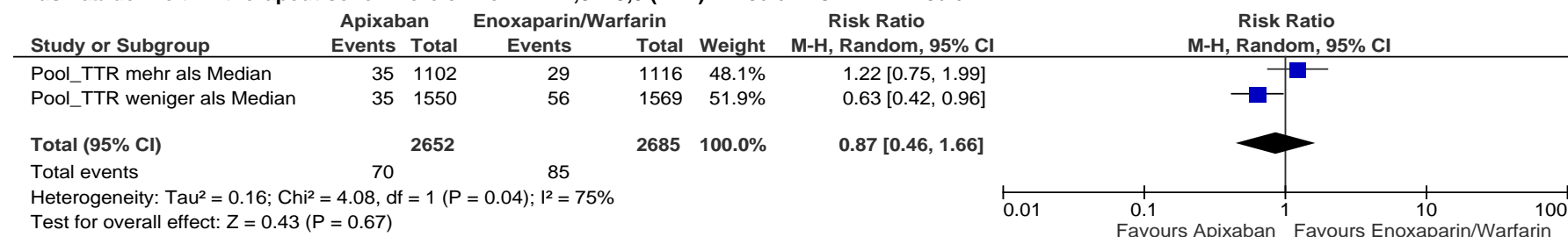


Abbildung 65: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“ des Endpunkts „Neuropathische Ereignisse“ (Variante 1)

In Abbildung 65 wird das Ergebnis der gepoolten Analyse der ersten Variante nach dem zweiten Poolen des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden gepoolten Ausprägungen sind heterogen, wobei Patienten, die in Studienzentren mit TTR ≥ Median behandelt wurden, unter Apixaban ein signifikant geringeres Risiko für ein Event aufweisen als unter der ZVT (RR=0,63; 95%-KI: [0,42; 0,96]) und für Patienten, die in Studienzentren mit TTR < Median behandelt wurden, weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.



**Nach dem zweiten Poolen (Variante 2):**

..Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR) < 1. Quartil vs. TTR ≥ 1. Quartil:

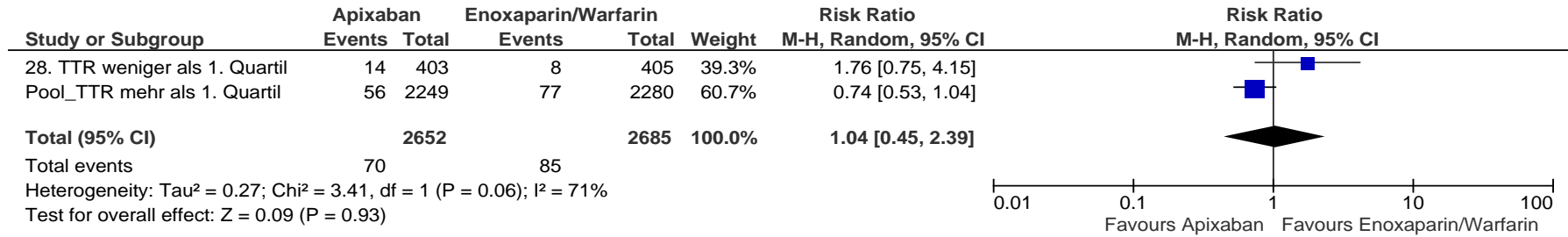


Abbildung 66: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“ des Endpunkts „Neuropathische Ereignisse“ (Variante 2)

In Abbildung 66 wird das Ergebnis der gepoolten Analyse der zweiten Variante nach dem zweiten Poolen des Subgruppenmerkmals „Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden gepoolten Ausprägungen sind heterogen, wobei für beide Subgruppenausprägungen dennoch weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

**4.3.1.3.2.21 Subgruppenanalysen – RCT – Endpunkt: Erhöhte Leberwerte**

Tabelle 4-158: Endpunkt: Erhöhte Leberwerte - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	Interaktionstest (p-Wert)
<b>Erhöhte Leberwerte</b>								
<b>Alle Patienten</b>	2676	162 (6,1)	2689	308 (11,5)	0,50 [0,41; 0,61]	0,53 [0,44; 0,63]	-0,05 [-0,07; -0,04]	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Indexereignis<sup>a</sup></b>								
LE (mit oder ohne TVT)	928	55 (5,9)	902	122 (13,5)	0,40 [0,29; 0,56]	0,44 [0,32; 0,59]	-0,08 [-0,10; -0,05]	<b>0,1071</b>
Nur TVT	1738	107 (6,2)	1773	184 (10,4)	0,57 [0,44; 0,73]	0,59 [0,47; 0,75]	-0,04 [-0,06; -0,02]	
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>								
Männer	1561	97 (6,2)	1591	186 (11,7)	0,50 [0,39; 0,65]	0,53 [0,42; 0,67]	-0,05 [-0,07; -0,03]	<b>0,9593</b>
Frauen	1115	65 (5,8)	1098	122 (11,1)	0,49 [0,36; 0,68]	0,52 [0,39; 0,70]	-0,05 [-0,08; -0,03]	
<b>Alter I<sup>b</sup></b>								
< 65 Jahre	1725	112 (6,5)	1753	225 (12,8)	0,47 [0,37; 0,60]	0,51 [0,41; 0,63]	-0,06 [-0,08; -0,04]	<b>0,6177</b>
65 - < 75 Jahre	553	31 (5,6)	566	56 (9,9)	0,54 [0,34; 0,85]	0,56 [0,37; 0,86]	-0,04 [-0,07; -0,01]	
≥ 75 Jahre	398	19 (4,8)	370	27 (7,3)	0,64 [0,35; 1,16]	0,65 [0,37; 1,15]	-0,03 [-0,06; 0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter II<sup>b</sup></b>								<b>0,4071</b>
< 75 Jahre	2278	143 (6,3)	2319	281 (12,1)	0,48 [0,39; 0,60]	0,52 [0,43; 0,63]	-0,06 [-0,07; -0,04]	
≥ 75 Jahre	398	19 (4,8)	370	27 (7,3)	0,64 [0,35; 1,16]	0,65 [0,37; 1,15]	-0,03 [-0,06; 0,01]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,4515</b>
Schwerwiegend oder moderat (≤ 30 oder > 30 - ≤ 50 mL/min)	175	7 (4,0)	163	13 (8,0)	0,48 [0,19; 1,25]	0,50 [0,20; 1,25]	-0,04 [-0,09; 0,01]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	35 (6,4)	544	53 (9,7)	0,63 [0,40; 0,98]	0,65 [0,43; 0,99]	-0,03 [-0,07; -0,00]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	108 (6,3)	1756	225 (12,8)	0,45 [0,36; 0,58]	0,49 [0,39; 0,61]	-0,06 [-0,08; -0,05]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung II (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,6596</b>
Schwerwiegend (≤ 30 mL/min)	14	0 (0,0)	15	1 (6,7)	0,00 [n.b.; n.b.]	0,00 [n.b.; n.b.]	n.b.	
Moderat (> 30 - ≤ 50 mL/min)	161	7 (4,3)	148	12 (8,1)	0,51 [0,20; 1,35]	0,53 [0,21; 1,34]	-0,04 [-0,09; 0,02]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	549	35 (6,4)	544	53 (9,7)	0,63 [0,40; 0,98]	0,65 [0,43; 0,99]	-0,03 [-0,07; -0,00]	
Normal (> 80 mL/min)	1720	108 (6,3)	1756	225 (12,8)	0,45 [0,36; 0,58]	0,49 [0,39; 0,61]	-0,06 [-0,08; -0,05]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Body Mass Index (BMI) I<sup>b</sup></b>								<b>0,6352</b>
≤ 28 kg/m <sup>2</sup>	1359	79 (5,8)	1356	154 (11,4)	0,48 [0,36; 0,64]	0,51 [0,39; 0,66]	-0,05 [-0,08; -0,03]	
> 28 - ≤ 33 kg/m <sup>2</sup>	779	50 (6,4)	799	103 (12,9)	0,46 [0,33; 0,66]	0,50 [0,36; 0,69]	-0,06 [-0,09; -0,03]	
> 33 kg/m <sup>2</sup>	523	32 (6,1)	515	50 (9,7)	0,60 [0,38; 0,96]	0,63 [0,41; 0,97]	-0,04 [-0,07; -0,00]	
<b>Body Mass Index (BMI) II<sup>b</sup></b>								<b>0,8905</b>
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	725	46 (6,3)	711	78 (11,0)	0,55 [0,38; 0,80]	0,58 [0,41; 0,82]	-0,05 [-0,08; -0,02]	
> 25 - ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	999	61 (6,1)	1029	129 (12,5)	0,45 [0,33; 0,62]	0,49 [0,36; 0,65]	-0,06 [-0,09; -0,04]	
> 30 - ≤ 35 kg/m <sup>2</sup>	575	36 (6,3)	587	67 (11,4)	0,52 [0,34; 0,79]	0,55 [0,37; 0,81]	-0,04 [-0,08; -0,01]	
> 35 kg/m <sup>2</sup>	362	18 (5,0)	343	33 (9,6)	0,49 [0,27; 0,90]	0,52 [0,29; 0,91]	-0,04 [-0,08; -0,01]	
<b>Gewicht<sup>b</sup></b>								<b>0,8892</b>
≤ 60 kg	230	11 (4,8)	243	26 (10,7)	0,42 [0,21; 0,88]	0,45 [0,23; 0,89]	-0,06 [-0,11; -0,01]	
> 60 - < 100 kg	1920	119 (6,2)	1924	222 (11,5)	0,50 [0,40; 0,64]	0,54 [0,43; 0,66]	-0,05 [-0,07; -0,03]	
≥ 100 kg	521	32 (6,1)	518	60 (11,6)	0,50 [0,32; 0,78]	0,53 [0,35; 0,80]	-0,05 [-0,09; -0,02]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ethnie<sup>b</sup></b>								<b>0,1496</b>
Weiß	2205	129 (5,9)	2229	257 (11,5)	0,48 [0,38; 0,59]	0,51 [0,41; 0,62]	-0,06 [-0,07; -0,04]	
Schwarz oder Afroamerikaner	106	13 (12,3)	98	11 (11,2)	1,14 [0,48; 2,71]	1,13 [0,53; 2,40]	0,01 [-0,07; 0,10]	
Asiatisch	227	18 (7,9)	226	30 (13,3)	0,56 [0,31; 1,04]	0,60 [0,34; 1,04]	-0,05 [-0,11; 0,00]	
Andere	93	1 (1,1)	86	7 (8,1)	0,11 [0,01; 0,97]	0,12 [0,01; 1,04]	-0,07 [-0,13; -0,01]	
<b>Volkszugehörigkeit<sup>b,c</sup></b>								<b>0,7862</b>
Latein- amerikanisch	19	1 (5,3)	18	3 (16,7)	0,25 [0,02; 2,92]	0,28 [0,03; 2,85]	-0,12 [-0,31; 0,07]	
Nicht latein- amerikanisch	363	24 (6,6)	376	58 (15,4)	0,39 [0,24; 0,64]	0,43 [0,27; 0,67]	-0,09 [-0,13; -0,04]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Geographische Region<sup>b</sup></b>								<b>0,5628</b>
Nordamerika	529	36 (6,8)	546	79 (14,5)	0,43 [0,29; 0,65]	0,47 [0,32; 0,68]	-0,08 [-0,11; -0,04]	
Lateinamerika	150	7 (4,7)	152	8 (5,3)	0,89 [0,31; 2,51]	0,89 [0,33; 2,42]	-0,01 [-0,05; 0,04]	
Europa/Mittlerer Osten/Afrika	1719	97 (5,6)	1704	185 (10,9)	0,49 [0,38; 0,63]	0,52 [0,41; 0,66]	-0,05 [-0,07; -0,03]	
Asien/Pazifi- scher Raum	278	22 (7,9)	287	36 (12,5)	0,60 [0,34; 1,05]	0,63 [0,38; 1,04]	-0,05 [-0,10; -0,00]	
<b>Gebrechlichkeit<sup>b</sup></b>								<b>0,8025</b>
Ja	45	1 (2,2)	52	3 (5,8)	0,37 [0,04; 3,88]	0,38 [0,04; 4,06]	-0,03 [-0,11; 0,04]	
Sonstig	2631	161 (6,1)	2637	305 (11,6)	0,50 [0,41; 0,61]	0,53 [0,44; 0,63]	-0,054 [-0,07; -0,04]	
<b>Aktiver Krebs<sup>b</sup></b>								<b>0,0825</b>
Ja	87	10 (11,5)	80	8 (10,0)	1,18 [0,44; 3,12]	1,16 [0,49; 2,76]	0,01 [-0,08; 0,11]	
Nein	2589	152 (5,9)	2609	300 (11,5)	0,48 [0,39; 0,59]	0,51 [0,42; 0,61]	-0,06 [-0,07; -0,04]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)<sup>b</sup></b>								<b>0,9108</b>
Studienzentren mit TTR < 1. Quartil (< 51,5%)	403	26 (6,5)	405	46 (11,4)	0,54 [0,33; 0,89]	0,57 [0,36; 0,90]	-0,05 [-0,09; -0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ 1. Quartil – Median (51,5 – 59,0%)	699	36 (5,2)	711	76 (10,7)	0,45 [0,30; 0,69]	0,48 [0,33; 0,71 ]	-0,05 [-0,08; -0,03]	
Studienzentren mit TTR ≥ Median - < 3. Quartil (59,1 – 68%)	962	46 (4,8)	971	93 (9,6)	0,48 [0,33; 0,68]	0,50 [0,36; 0,70]	-0,05 [-0,07; -0,02]	
Studienzentren mit TTR ≥ 3. Quartil (> 68%)	588	53 (9,0)	598	93 (15,6)	0,54 [0,38; 0,77]	0,58 [0,42; 0,80]	-0,07 [-0,10; -0,03]	
<b>Alter, Gewicht und Serum-Kreatin-Kriterien<sup>b</sup></b>								<b>0,7072</b>
Mindestens ein Kriterium wird erfüllt	469	21 (4,5)	447	35 (7,8)	0,55 [0,32; 0,96]	0,57 [0,34; 0,97]	-0,03 [-0,06; -0,00]	
Kein Kriterium wird erfüllt	2207	141 (6,4)	2242	273 (12,2)	0,49 [0,40; 0,61]	0,52 [0,43; 0,64]	-0,06 [-0,07; -0,04]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der LE<sup>b</sup></b>								<b>0,8996</b>
Beschränkt (nicht mehr als ein Lungen- lappen mit 25% Perfusion- einschränkung)	79	3 (3,8)	88	10 (11,4)	0,27 [0,07; 1,09]	0,31 [0,09; 1,11]	-0,08 [-0,16; -0,00]	
Moderat (weder beschränkt noch erheblich)	391	23 (5,9)	394	53 (13,5)	0,40 [0,24; 0,67]	0,44 [0,27; 0,70]	-0,08 [-0,12; -0,03]	
Erheblich (≥ 2 Lungenlappen mit ≥ 50% Perfusion)	356	23 (6,5)	325	45 (13,8)	0,43 [0,25; 0,72]	0,46 [0,29; 0,75]	-0,07 [-0,12; -0,03]	



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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der TVT<sup>b</sup></b>								<b>0,2168</b>
Niedriges Risiko (Blutgerinnsel nur in der Vena poplitea)	423	23 (5,4)	440	51 (11,6)	0,44 [0,27; 0,74]	0,47 [0,29; 0,76]	-0,06 [-0,10; -0,02]	
Moderates Risiko (weder niedriges noch hohes Risiko)	569	36 (6,3)	580	69 (11,9)	0,50 [0,33; 0,76]	0,53 [0,36; 0,78]	-0,06 [-0,09; -0,02]	
Hohes Risiko (Blutgerinnsel in der Vena iliaca oder der Vena femoralis)	746	48 (6,4)	750	64 (8,5)	0,74 [0,50; 1,09]	0,75 [0,53; 1,08]	-0,02 [-0,05; 0,01]	
<b>VTE Merkmal<sup>b</sup></b>								<b>0,6903</b>
Provoziert	270	19 (7,0)	268	32 (11,9)	0,56 [0,31; 1,01]	0,59 [0,34; 1,02]	-0,05 [-0,10; 0,00]	
Unprovoziert	2403	143 (6,0)	2418	276 (11,4)	0,49 [0,40; 0,61]	0,52 [0,43; 0,63]	-0,05 [-0,07; -0,04]	
Die Summe der für die einzelnen Subgruppenausprägungen ausgewerteten Studienteilnehmer stimmt aufgrund fehlender Informationen zum jeweiligen Subgruppenmerkmal nicht mit der Gesamtzahl der betrachteten Studienteilnehmer überein.								
<sup>1</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert.								
<sup>a</sup> Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung.								
<sup>b</sup> A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse.								
<sup>c</sup> Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA.								
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus. LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie; n.b. = nicht bestimmbar.								

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Fazit Kombinationsendpunkt: „Erhöhte Leberwerte“:

Bei den Subgruppenanalysen nach „Indexereignis“, „Ethnie“ und „Aktiver Krebs“ lagen die p-Werte des Interaktionsterms bei  $< 0,2$  und gaben damit einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin und dem Subgruppenmerkmal.

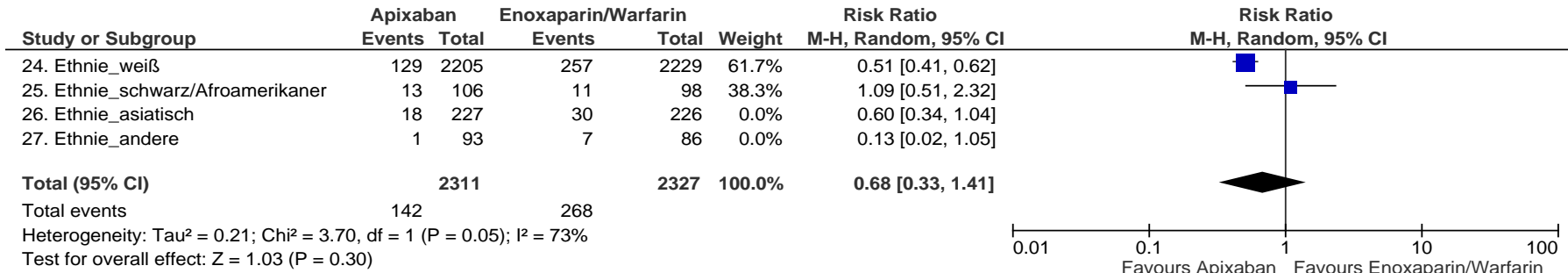
Für die restlichen Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikation. Für „Volkszugehörigkeit“ ist zu berücksichtigen, dass die Information zu diesem Subgruppenmerkmal für den größten Teil der Studienteilnehmer nicht verfügbar ist.

Für die Subgruppenanalyse nach „Indexereignis“, bei dem nur zwei Ausprägungen vorlagen, zeigte Apixaban in jeder einzelnen Ausprägung ein deutlich geringeres Risiko im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin. Apixaban wies ebenfalls ein statistisch signifikant geringeres Risiko im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin bei Patienten ohne aktiven Krebs auf. Patienten mit aktivem Krebs stellen eine kleine Gruppe in beiden Behandlungsarmen dar; für diese Gruppe kann kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und der ZVT Enoxaparin/Warfarin nachgewiesen werden. Die Effektrichtungen blieben über die Subgruppen gleich und konsistent wie in der Gesamtpopulation.

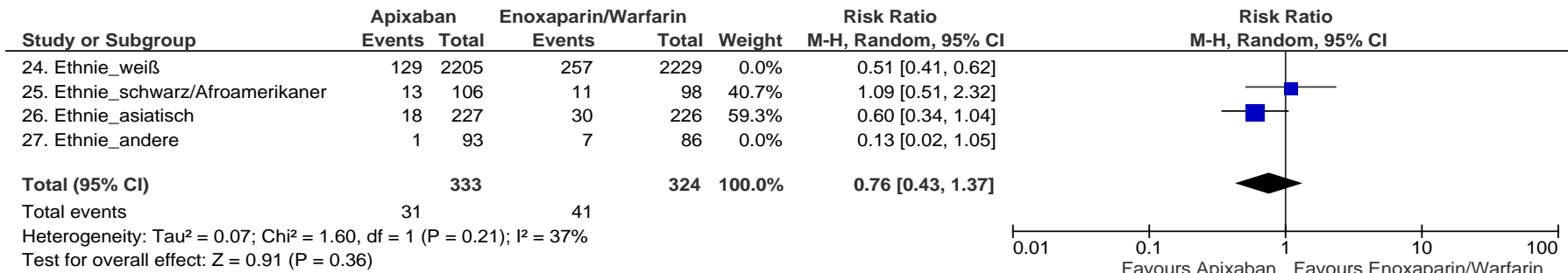
Für das Subgruppenmerkmal „Ethnie“, bei dem ein zum Niveau  $\alpha = 0,2$  signifikanter Interaktionsterm und mehr als zwei Subgruppenausprägungen vorlagen, wurden paarweise Heterogenitätstests durchgeführt, um homogene Subgruppenausprägungen zu poolen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse im Rahmen der paarweisen Vergleiche dargestellt.

..Ethnie weiß vs. schwarz oder Afroamerikaner:



..Ethnie schwarz oder Afroamerikaner vs. asiatisch:



..Ethnie asiatisch vs. andere:

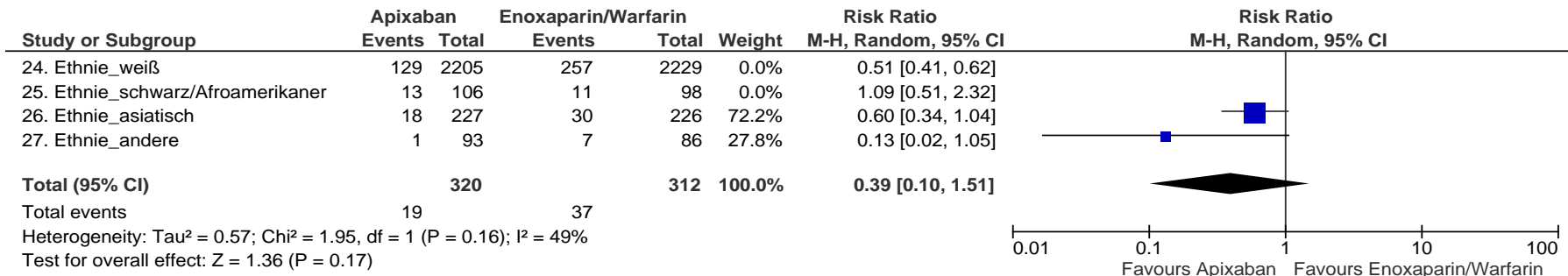
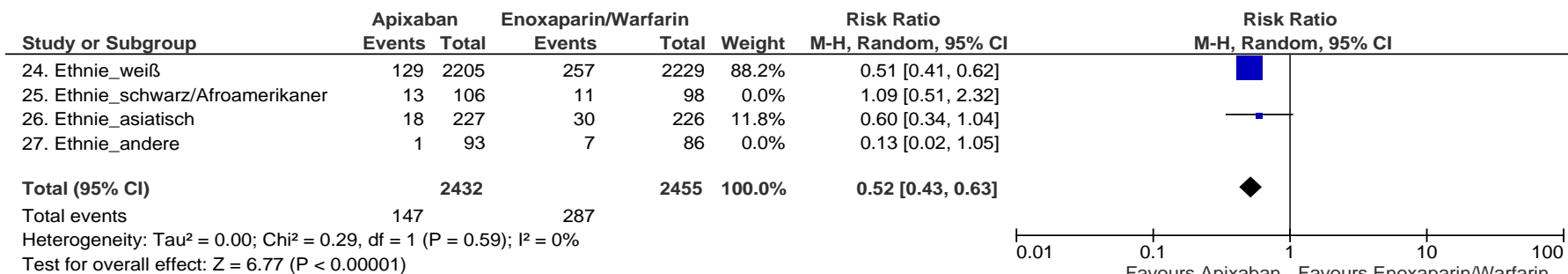
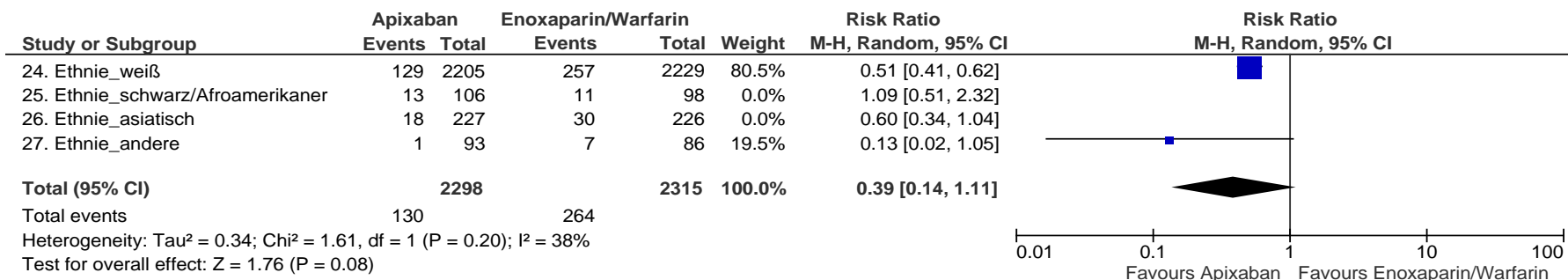


Abbildung 67: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Ethnie“ des Endpunkts „Erhöhte Leberwerte“ (Teil 1)

..Ethnie weiß vs. asiatisch:



..Ethnie weiß vs. andere:



..Ethnie schwarz oder Afroamerikaner vs. andere:

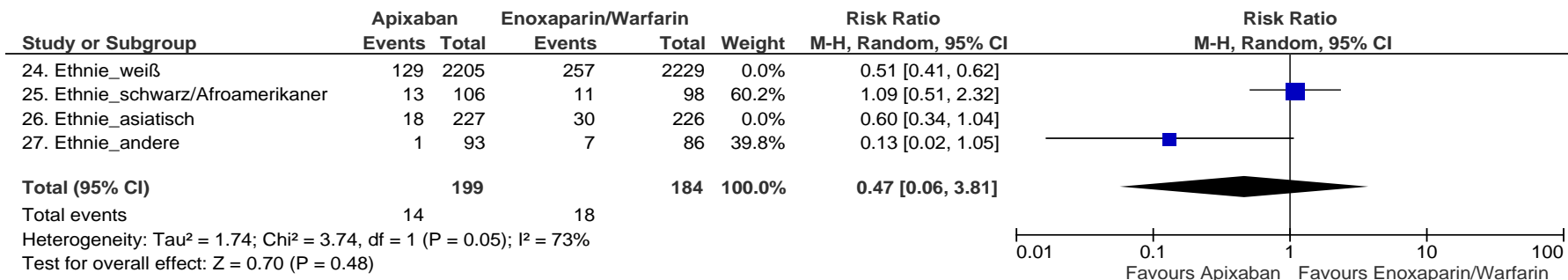
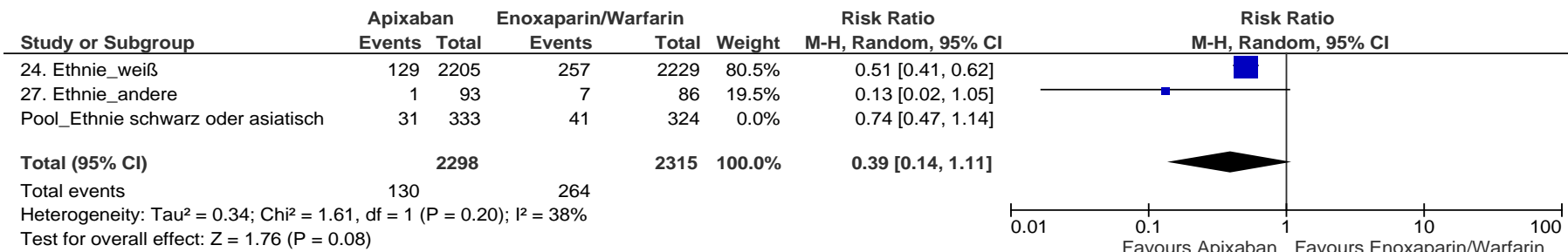


Abbildung 68: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Ethnie“ des Endpunkts „Erhöhte Leberwerte“ (Teil 2)

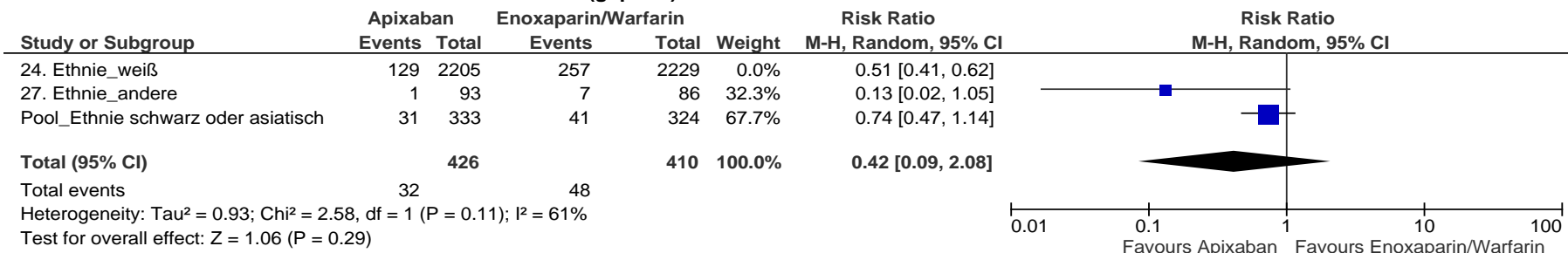
In Abbildung 67 und Abbildung 68 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „Ethnie“ veranschaulicht. Die Effekte der ethnischen Gruppen „schwarz/Afroamerikaner“ und „asiatisch“ sind homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Darüber hinaus sind die Effekte der ethnischen Gruppen „weiß“ und „asiatisch“ sowie „weiß“ und „andere“ ebenfalls homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich drei Varianten, zwei homogenen Ausprägungen zusammenzufassen.

**Nach dem ersten Poolen (Variante 1):**

**..Ethnie weiß vs. andere:**



**..Ethnie andere vs. schwarz/Afroamerikaner oder asiatisch (gepoolt):**



**..Ethnie weiß vs. schwarz/Afroamerikaner oder asiatisch (gepoolt):**

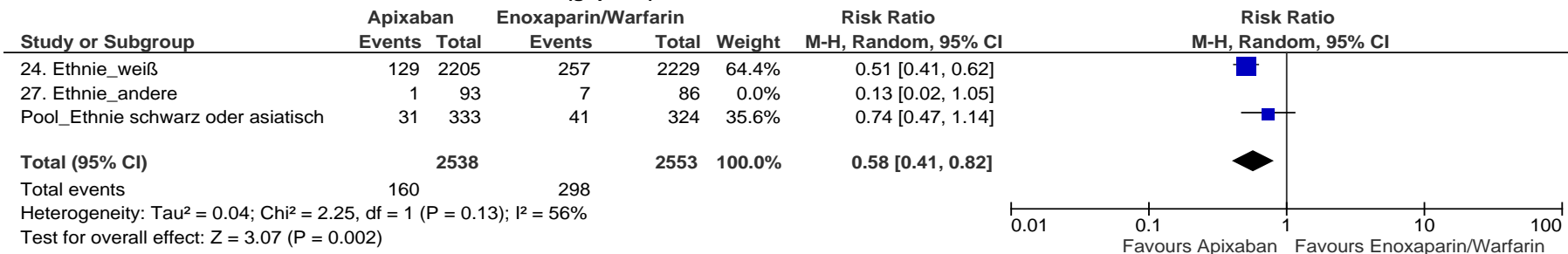
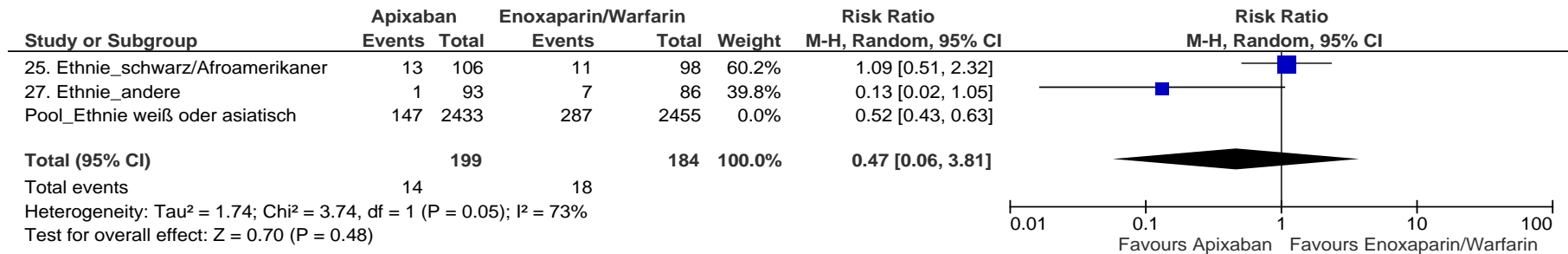


Abbildung 69: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Ethnie“ des Endpunkts „Erhöhte Leberwerte“ nach dem ersten Poolen (Variante 1)

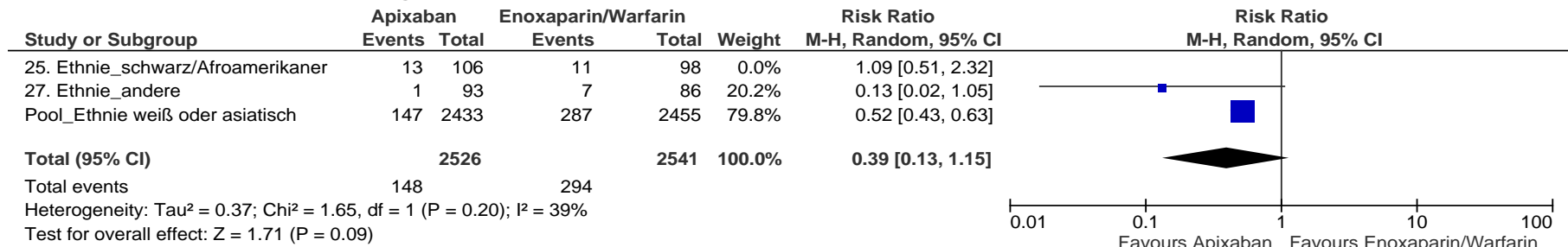
In Abbildung 69 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche nach dem ersten Poolen der ersten Variante dargestellt (gepoolt sind „schwarz/Afroamerikaner“ und „asiatisch“). Die Effekte der ethnischen Gruppen „weiß“ und „andere“ sind homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich die folgenden Ausprägungen des Subgruppenmerkmals „Ethnie“: schwarz/Afroamerikaner oder asiatisch und weiß oder andere.

**Nach dem ersten Poolen (Variante 2):**

**..Ethnie schwarz/Afroamerikaner vs. andere:**



**..Ethnie andere vs. weiß oder asiatisch (gepoolt):**



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

**..Ethnie schwarz/Afroamerikaner vs. weiß oder asiatisch (gepoolt):**

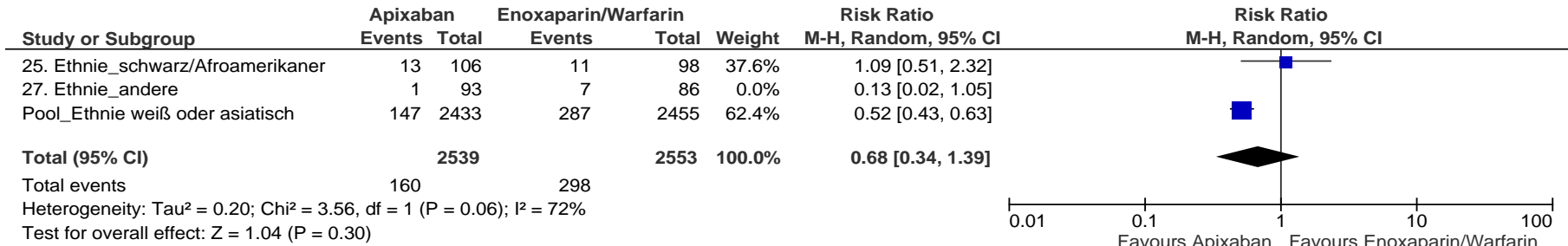


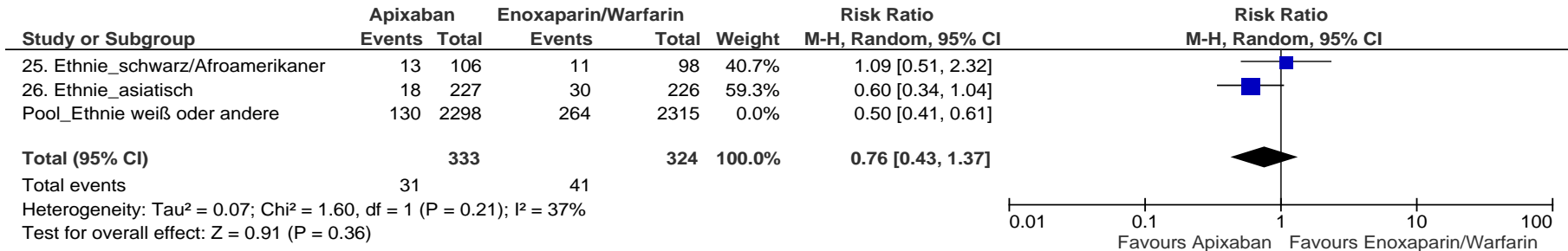
Abbildung 70: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Ethnie“ des Endpunkts „Erhöhte Leberwerte“ nach dem ersten Poolen (Variante 2)

In Abbildung 70 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche nach dem ersten Poolen der zweiten Variante dargestellt (gepoolt sind „weiß“ und „asiatisch“). Die Effekte der ethnischen Gruppen „andere“ und „weiß oder asiatisch“ (gepoolte Ausprägung) sind homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich die folgenden Ausprägungen des Subgruppenmerkmals „Ethnie“: schwarz/Afroamerikaner oder asiatisch und weiß oder andere.

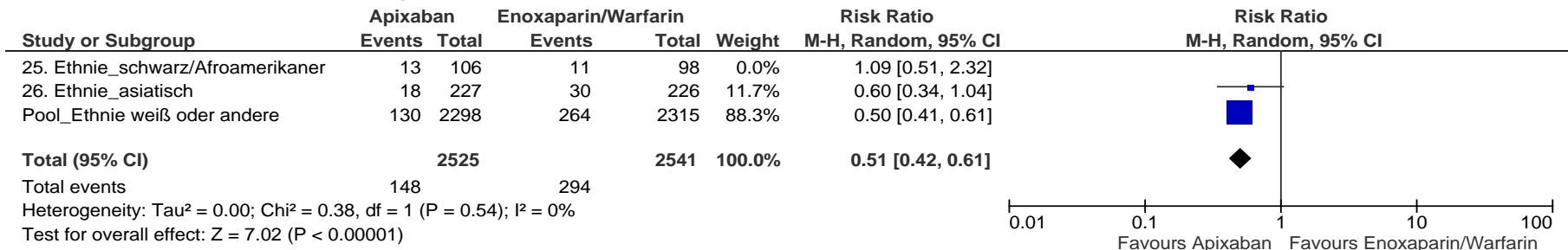


**Nach dem ersten Poolen (Variante 3):**

**..Ethnie schwarz/Afroamerikaner vs. asiatisch:**



**..Ethnie asiatisch vs. weiß oder andere (gepoolt):**



**..Ethnie schwarz/Afroamerikaner vs. weiß oder andere (gepoolt):**

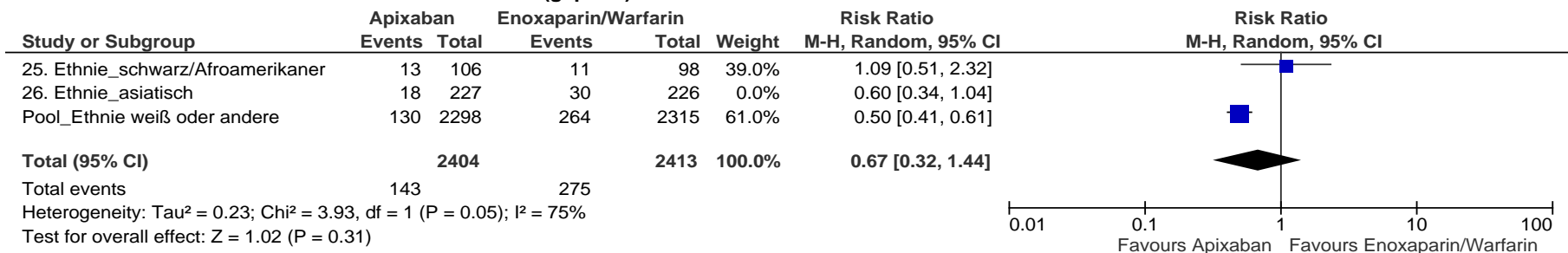


Abbildung 71: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Ethnie“ des Endpunkts „Erhöhte Leberwerte“ nach dem ersten Poolen (Variante 3)

In Abbildung 71 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche nach dem ersten Poolen der dritten Variante dargestellt (gepoolt sind „weiß“ und „andere“). Die Effekte der ethnischen Gruppen „schwarz/Afroamerikaner“ und „asiatisch“ sind homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Die Effekte der ethnischen Gruppen „asiatisch“ und „weiß oder andere“ (gepoolte Ausprägung) sind ebenfalls homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich zwei Varianten, zwei homogenen Ausprägungen zusammenzufassen: 1. Schwarz/Afroamerikaner oder asiatisch und weiß oder andere; 2. Schwarz/Afroamerikaner und Sonstige.

Insgesamt ergeben sich nach dem ersten Poolen zwei Varianten, bis eine Dichotomisierung der Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal „Ethnie“ erreicht wurde oder keine homogenen Effekte mehr nachgewiesen werden konnten: 1. Schwarz/Afroamerikaner oder asiatisch und weiß oder andere; 2. Schwarz/Afroamerikaner und Sonstige.

**Nach dem zweiten Poolen (Variante 1):**

**..Ethnie schwarz/Afroamerikaner oder asiatisch vs. weiß oder andere:**

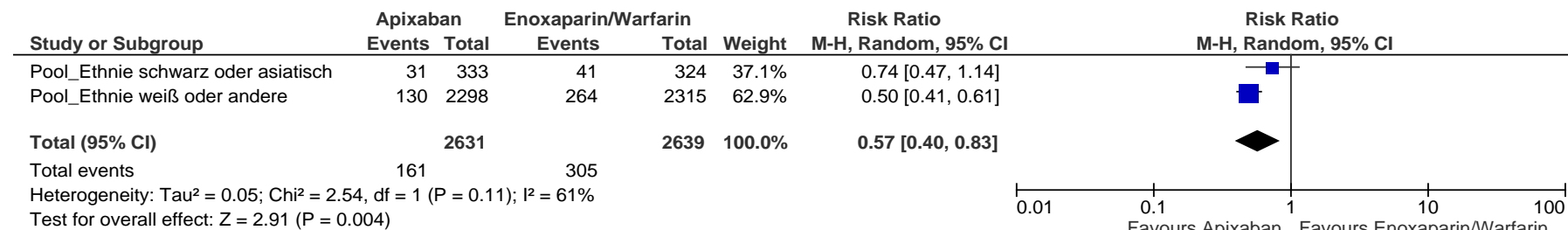


Abbildung 72: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Ethnie“ des Endpunkts „Erhöhte Leberwerte“ (Variante 1)

In Abbildung 72 wird das Ergebnis der gepoolten Subgruppenanalyse der ersten Variante nach dem zweiten Poolen des Subgruppenmerkmals „Ethnie“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden gepoolten Ausprägungen sind heterogen, wobei Patienten aus der gepoolten ethnischen Gruppe „weiß oder andere“ unter Apixaban ein signifikant geringeres Risiko für ein Event aufweisen als unter der ZVT (RR=0,50; 95%-KI: [0,41; 0,61]) und für Patienten aus der gepoolten ethnischen Gruppe „schwarz/Afroamerikaner oder asiatisch“ weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

**Nach dem zweiten Poolen (Variante 2):**

**..Ethnie schwarz/Afroamerikaner vs. sonstige:**

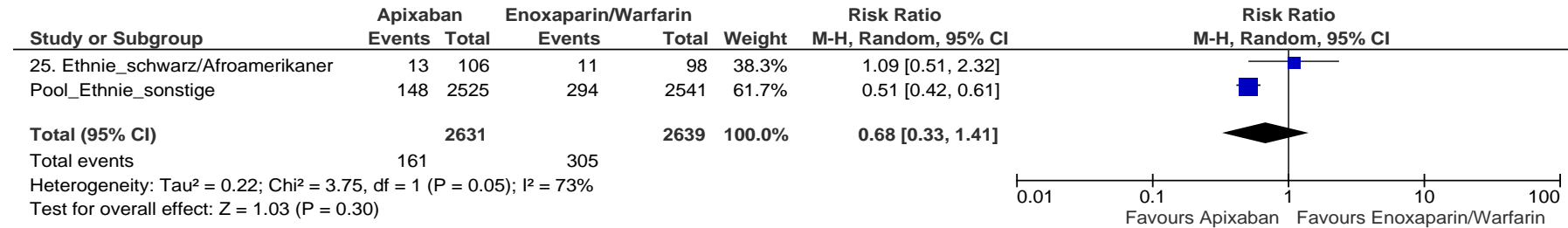


Abbildung 73: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Ethnie“ des Endpunkts „Erhöhte Leberwerte“ (Variante 2)

In Abbildung 73 wird das Ergebnis der gepoolten Analyse der zweiten Variante nach dem zweiten Poolen des Subgruppenmerkmals „Ethnie“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden gepoolten Ausprägungen sind heterogen, wobei Patienten aus der gepoolten ethnischen Gruppe „sonstige (weiß, asiatisch und andere)“ unter Apixaban ein signifikant geringeres Risiko für ein Event aufweisen als unter der ZVT (RR=0,51; 95%-KI: [0,42; 0,61]) und für Patienten aus der ethnischen Gruppe „schwarz/Afroamerikaner“ weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

#### 4.3.1.3.2.22 Subgruppenanalysen – RCT – Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse

Tabelle 4-159: Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse - in prädefinierten Subgruppen der Patienten während des Gesamtzeitraums (AMPLIFY (CV185056) Studie)

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse</b>								
<b>Alle Patienten</b>	2610	73 (2,8)	2635	118 (4,5)	0,61 [0,46; 0,82]	0,62 [0,47; 0,83]	-0,02 [-0,03; -0,01]	<b>0,0011</b>
<b>Indexereignis<sup>a</sup></b>								<b>0,2019</b>
LE (mit oder ohne TVT)	900	24 (2,7)	886	48 (5,4)	0,48 [0,29; 0,79]	0,49 [0,30; 0,80]	-0,03 [-0,05; -0,01]	
Nur TVT	1699	49 (2,9)	1736	69 (4,0)	0,72 [0,49; 1,04]	0,73 [0,51; 1,04]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
<b>Geschlecht<sup>b</sup></b>								<b>0,1632</b>
Männer	1525	44 (2,9)	1557	60 (3,9)	0,74 [0,50; 1,10]	0,75 [0,51; 1,10]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
Frauen	1085	29 (2,7)	1078	58 (5,4)	0,48 [0,30; 0,75]	0,49 [0,32; 0,76]	-0,03 [-0,04; -0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter I<sup>b</sup></b>								<b>0,2633</b>
< 65 Jahre	1679	45 (2,7)	1714	67 (3,9)	0,68 [0,46; 0,99]	0,69 [0,47; 0,99]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
65 - < 75 Jahre	542	17 (3,1)	561	24 (4,3)	0,72 [0,38; 1,36]	0,73 [0,39; 1,34]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
≥ 75 Jahre	389	11 (2,8)	360	27 (7,5)	0,36 [0,18; 0,73]	0,38 [0,19; 0,75]	-0,05 [-0,08; -0,01]	
<b>Alter II<sup>b</sup></b>								<b>0,1046</b>
< 75 Jahre	2221	62 (2,8)	2275	91 (4,0)	0,69 [0,50; 0,96]	0,70 [0,51; 0,96]	-0,01 [-0,02; -0,00]	
≥ 75 Jahre	389	11 (2,8)	360	27 (7,5)	0,36 [0,18; 0,73]	0,38 [0,19; 0,75]	-0,05 [-0,08; -0,01]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung I (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,5743</b>
Schwerwiegend oder moderat (≤ 30 oder > 30 - ≤ 50 mL/min)	169	12 (7,1)	158	16 (10,1)	0,69 [0,31; 1,51]	0,71 [0,34; 1,46]	-0,03 [-0,09; 0,03]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	531	19 (3,6)	530	20 (3,8)	0,95 [0,50; 1,80]	0,95 [0,51; 1,76]	-0,00 [-0,03; 0,02]	
Normal (> 80 mL/min)	1677	42 (2,5)	1719	67 (3,9)	0,63 [0,43; 0,94]	0,64 [0,44; 0,94]	-0,01 [-0,03; -0,00]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung II (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)<sup>b</sup></b>								<b>0,5550</b>
Schwerwiegend (≤ 30 mL/min)	14	4 (28,6)	14	3 (21,4)	1,58 [0,27; 9,28]	1,43 [0,35; 5,80]	0,10 [-0,21; 0,41]	
Moderat (> 30 - ≤ 50 mL/min)	155	8 (5,2)	144	13 (9,0)	0,55 [0,22; 1,38]	0,58 [0,25; 1,36]	-0,04 [-0,09; 0,02]	
Mild (> 50 - ≤ 80 mL/min)	531	19 (3,6)	530	20 (3,8)	0,95 [0,50; 1,80]	0,95 [0,51; 1,76]	-0,00 [-0,03; 0,02]	
Normal (> 80 mL/min)	1677	42 (2,5)	1719	67 (3,9)	0,63 [0,43; 0,94]	0,64 [0,44; 0,94]	-0,01 [-0,03; -0,00]	
<b>Body Mass Index (BMI) I<sup>b</sup></b>								<b>0,0395</b>
≤ 28 kg/m <sup>2</sup>	1321	44 (3,3)	1328	49 (3,7)	0,90 [0,59; 1,36]	0,90 [0,61; 1,35]	-0,00 [-0,02; 0,01]	
> 28 - ≤ 33 kg/m <sup>2</sup>	767	17 (2,2)	784	36 (4,6)	0,47 [0,26; 0,85]	0,48 [0,27; 0,85]	-0,02 [-0,04; -0,01]	
> 33 kg/m <sup>2</sup>	508	12 (2,4)	506	32 (6,3)	0,36 [0,18; 0,70]	0,37 [0,19; 0,71]	-0,04 [-0,06; -0,02]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Body Mass Index (BMI) II<sup>b</sup></b>								<b>0,1597</b>
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	693	21 (3,0)	694	28 (4,0)	0,75 [0,42; 1,33]	0,76 [0,43; 1,32]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
> 25 - ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	985	33 (3,4)	1014	41 (4,0)	0,82 [0,52; 1,31]	0,83 [0,53; 1,30]	-0,01 [-0,02; 0,01]	
> 30 - ≤ 35 kg/m <sup>2</sup>	568	10 (1,8)	575	24 (4,2)	0,41 [0,19; 0,86]	0,42 [0,20; 0,87]	-0,02 [-0,04; -0,01]	
> 35 kg/m <sup>2</sup>	350	9 (2,6)	335	24 (7,2)	0,34 [0,16; 0,75]	0,36 [0,17; 0,76]	-0,05 [-0,08; -0,01]	
<b>Gewicht<sup>b</sup></b>								<b>0,2529</b>
≤ 60 kg	225	7 (3,1)	232	17 (7,3)	0,41 [0,17; 1,00]	0,43 [0,18; 1,01]	-0,04 [-0,08; -0,00]	
> 60 - < 100 kg	1870	54 (2,9)	1892	74 (3,9)	0,73 [0,51; 1,04]	0,74 [0,52; 1,04]	-0,01 [-0,02; 0,00]	
≥ 100 kg	510	12 (2,4)	508	27 (5,3)	0,43 [0,22; 0,86]	0,44 [0,23; 0,86]	-0,03 [-0,05; -0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Ethnie<sup>b</sup></b>								<b>0,6700</b>
Weiß	2156	54 (2,5)	2189	92 (4,2)	0,58 [0,42; 0,82]	0,60 [0,43; 0,83]	-0,02 [-0,03; -0,01]	
Schwarz oder Afroamerikaner	99	6 (6,1)	90	5 (5,6)	1,11 [0,32; 3,77]	1,10 [0,35; 3,50]	0,01 [-0,06; 0,07]	
Asiatisch	219	9 (4,1)	220	12 (5,5)	0,74 [0,31; 1,80]	0,75 [0,32; 1,75]	-0,01 [-0,05; 0,03]	
Andere	91	3 (3,3)	86	7 (8,1)	0,35 [0,09; 1,40]	0,38 [0,10; 1,38]	-0,03 [-0,09; 0,03]	
<b>Volkszugehörigkeit<sup>b,c</sup></b>								<b>n.b.</b>
Lateinamerikanisch	16	0	16	2 (12,5)	0,00 [n.b.; n.b.]	0,00 [n.b.; n.b.]	-0,13 [-0,30; 0,04]	
Nicht latein- amerikanisch	343	19 (5,5)	362	17 (4,7)	1,19 [0,61; 2,33]	1,18 [0,62; 2,22]	0,01 [-0,02; 0,04]	
<b>Geographische Region<sup>b</sup></b>								<b>0,3817</b>
Nordamerika	503	24 (4,8)	528	28 (5,3)	0,90 [0,51; 1,57]	0,90 [0,53; 1,53]	-0,00 [-0,03; 0,02]	
Lateinamerika	149	5 (3,4)	150	6 (4,0)	0,83 [0,24; 2,81]	0,84 [0,27; 2,64]	0,00 [-0,03; 0,04]	
Europa/Mittlerer Osten/Afrika	1688	35 (2,1)	1676	69 (4,1)	0,49 [0,32; 0,74]	0,50 [0,34; 0,75]	-0,02 [-0,03; -0,01]	
Asien/Pazifischer Raum	270	9 (3,3)	281	15 (5,3)	0,61 [0,26; 1,42]	0,62 [0,28; 1,40]	-0,02 [-0,05; 0,01]	



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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Gebrechlichkeit<sup>b</sup></b>								<b>0,2395</b>
Ja	45	3 (6,7)	49	10 (20,4)	0,28 [0,07; 1,11]	0,31 [0,08; 1,17]	-0,14 [-0,26; -0,01]	
Sonstig	2565	70 (2,7)	2586	108 (4,2)	0,64 [0,47; 0,87]	0,65 [0,49; 0,88]	-0,01 [-0,02; -0,00]	
<b>Aktiver Krebs<sup>b</sup></b>								<b>0,9149</b>
Ja	81	5 (6,2)	78	8 (10,3)	0,56 [0,17; 1,81]	0,58 [0,19; 1,75]	-0,05 [-0,13; 0,03]	
Nein	2529	68 (2,7)	2557	110 (4,3)	0,61 [0,45; 0,83]	0,62 [0,46; 0,84]	-0,02 [-0,03; -0,01]	
<b>Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0 (TTR)<sup>b</sup></b>								<b>0,9796</b>
Studienzentren mit TTR < 1. Quartil (< 51,5%)	388	11 (2,8)	387	16 (4,1)	0,67 [0,31; 1,47]	0,68 [0,32; 1,45]	-0,01 [-0,04; 0,01]	
Studienzentren mit TTR ≥ 1. Quartil – < Median (51,5 – 59,0%)	679	20 (2,9)	692	33 (4,8)	0,61 [0,34; 1,07]	0,62 [0,36; 1,07]	-0,02 [-0,04; 0,00]	
Studienzentren mit TTR ≥ Median – < 3. Quartil (59,1 – 68%)	949	23 (2,4)	960	41 (4,3)	0,56 [0,33; 0,93]	0,57 [0,34; 0,94]	-0,02 [-0,03; -0,00]	
Studienzentren mit TTR ≥ 3. Quartil (> 68%)	574	16 (2,8)	593	26 (4,4)	0,63 [0,33; 1,18]	0,64 [0,34; 1,17]	-0,02 [-0,04; 0,01]	

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Alter, Gewicht und Serum-Kreatin-Kriterien<sup>b</sup></b>								<b>0,2609</b>
Mindestens ein Kriterium wird erfüllt	457	17 (3,7)	433	34 (7,9)	0,45 [0,25; 0,82]	0,47 [0,27; 0,84]	-0,04 [-0,07; -0,01]	
Kein Kriterium wird erfüllt	2153	56 (2,6)	2202	84 (3,8)	0,67 [0,48; 0,95]	0,68 [0,49; 0,95]	-0,01 [-0,02; -0,00]	
<b>Anatomisches Ausmaß der LE<sup>b</sup></b>								<b>0,1159</b>
Beschränkt (nicht mehr als ein Lungenlappen mit 25% Perfusionseinschränkung)	72	3 (4,2)	88	6 (6,8)	0,56 [0,13; 2,41]	0,58 [0,14; 2,40]	-0,03 [-0,10; 0,04]	
Moderat (weder beschränkt noch erheblich)	382	13 (3,4)	385	14 (3,6)	0,93 [0,43; 2,01]	0,94 [0,45; 1,96]	-0,00 [-0,03; 0,02]	
Erheblich ( $\geq 2$ Lungenlappen mit $\geq 50\%$ Perfusion)	351	8 (2,3)	318	24 (7,5)	0,29 [0,13; 0,65]	0,30 [0,14; 0,67]	-0,05 [-0,09; -0,02]	

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

Endpunkt Subgruppe	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin			Interaktionstest (p-Wert)
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD <sup>1</sup> [95%-KI]	
<b>Anatomisches Ausmaß der TVT<sup>b</sup></b>								<b>0,1376</b>
Niedriges Risiko (Blutgerinnsel nur in der Vena poplitea)	413	12 (2,9)	437	21 (4,8)	0,60 [0,29; 1,23]	0,61 [0,30; 1,22]	-0,02 [-0,04; 0,01]	
Moderates Risiko (weder niedriges noch hohes Risiko)	556	17 (3,1)	571	13 (2,3)	1,34 [0,65; 2,79]	1,33 [0,65; 2,73]	0,01 [-0,01; 0,03]	
Hohes Risiko (Blutgerinnsel in der Vena iliaca oder der Vena femoralis)	730	20 (2,7)	725	35 (4,8)	0,56 [0,32; 0,97]	0,57 [0,33; 0,97]	-0,02 [-0,04; -0,00]	
<b>VTE Merkmal<sup>b</sup></b>								<b>0,9357</b>
Provoziert	261	10 (3,8)	263	16 (6,1)	0,61 [0,27; 1,37]	0,62 [0,29; 1,35]	-0,02 [-0,06; 0,01]	
Unprovoziert	2346	61 (2,6)	2369	102 (4,3)	0,59 [0,43; 0,82]	0,60 [0,44; 0,82]	-0,02 [-0,03; -0,01]	
Die Summe der für die einzelnen Subgruppenausprägungen ausgewerteten Studienteilnehmer stimmt aufgrund fehlender Informationen zum jeweiligen Subgruppenmerkmal nicht mit der Gesamtzahl der betrachteten Studienteilnehmer überein.								
<sup>1</sup> Dargestellt ist die RD im Rohwert.								
<sup>a</sup> Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung.								
<sup>b</sup> A priori geplante und durchgeführte Subgruppenanalyse.								
<sup>c</sup> Die Auswertung dieses Subgruppenmerkmals bezieht sich nur auf die Patienten in den USA.								
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus. LE = Lungenembolie; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie; n.b. = nicht bestimmbar.								

Quellen: (Pfizer 2013a, 2014)

Fazit Kombinationsendpunkt: „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“:

Ein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin ergab sich mit einem p-Wert  $< 0,05$  bei dem Subgruppenmerkmal „Body Mass Index (BMI) I“.

Bei den Subgruppenanalysen nach „Geschlecht“, „Alter II“, „Body Mass Index (BMI) II“, „Anatomisches Ausmaß der LE“ und „Anatomisches Ausmaß der TVT“ lagen die p-Werte des Interaktionsterms bei  $< 0,2$  und gaben damit einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung mit Apixaban bzw. Enoxaparin/Warfarin und dem Subgruppenmerkmal.

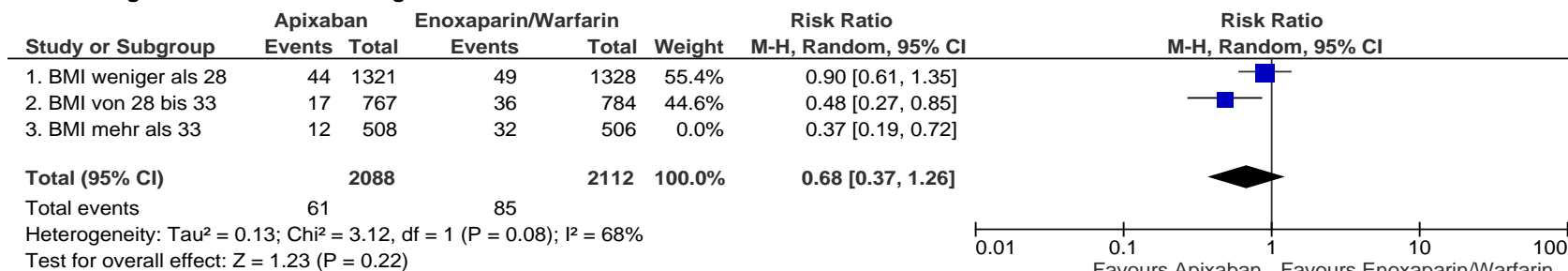
Für die restlichen Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikation. Für „Volkszugehörigkeit“ konnte kein Interaktionstest durchgeführt werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Information zu diesem Subgruppenmerkmal für den größten Teil der Studienteilnehmer nicht verfügbar ist.

Für die Subgruppenmerkmale „Body Mass Index (BMI) I“, „Anatomisches Ausmaß der LE“, „Body Mass Index (BMI) II“, und „Anatomisches Ausmaß der TVT“, bei denen ein zum Niveau  $\alpha = 0,2$  signifikanter Interaktionsterm und mehr als zwei Subgruppenausprägungen vorlagen, wurden paarweise Heterogenitätstests durchgeführt, um homogene Subgruppenausprägungen zu poolen.

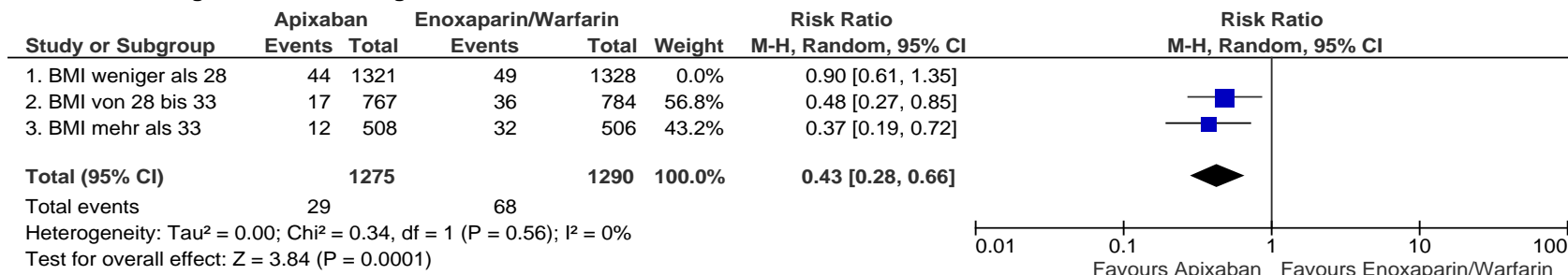
Im Folgenden werden die Ergebnisse im Rahmen der paarweisen Vergleiche dargestellt.

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

**BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 28 - ≤ 33 kg/m<sup>2</sup>:**



**BMI > 28 - ≤ 33 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 33 kg/m<sup>2</sup>:**



**BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 33 kg/m<sup>2</sup>:**

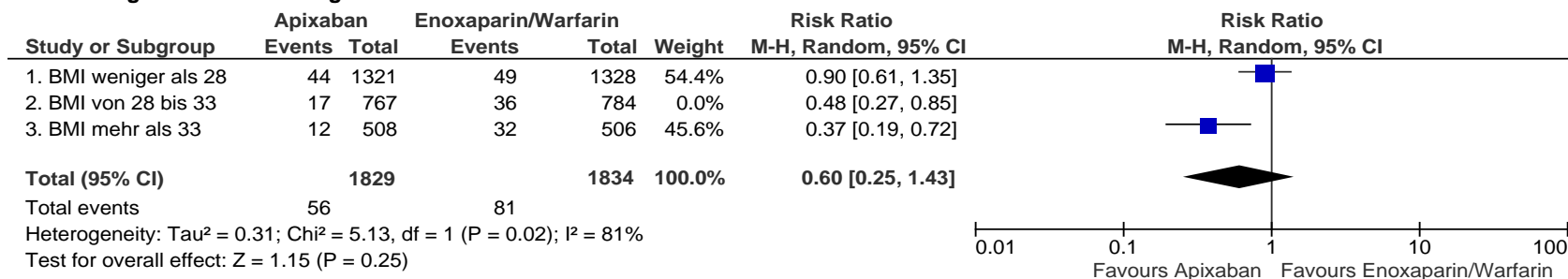


Abbildung 74: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“

In Abbildung 74 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ veranschaulicht. Die Effekte der BMI Kategorien „BMI > 28 kg/m<sup>2</sup> - ≤ 33 kg/m<sup>2</sup>“ und „BMI > 33 kg/m<sup>2</sup>“ sind homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich die folgenden Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal „BMI (Body Mass Index) I“: BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> und BMI > 28 kg/m<sup>2</sup> (gepoolt).

### Nach dem Poolen:

#### „BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> und BMI > 28 kg/m<sup>2</sup>:“

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
1. BMI weniger als 28	44	1321	49	1328	50.5%	0.90 [0.61, 1.35]	
Pool_BMI mehr als 28	29	1275	68	1290	49.5%	0.43 [0.28, 0.66]	
<b>Total (95% CI)</b>		<b>2596</b>		<b>2618</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.63 [0.30, 1.29]</b>	
Total events	73		117				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.23; Chi <sup>2</sup> = 6.12, df = 1 (P = 0.01); I <sup>2</sup> = 84%							
Test for overall effect: Z = 1.27 (P = 0.21)							

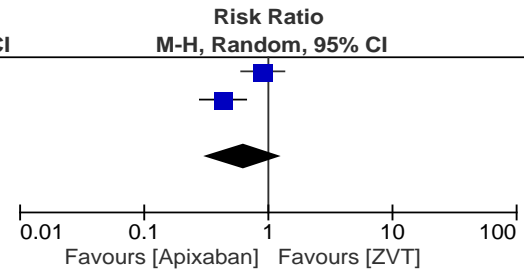
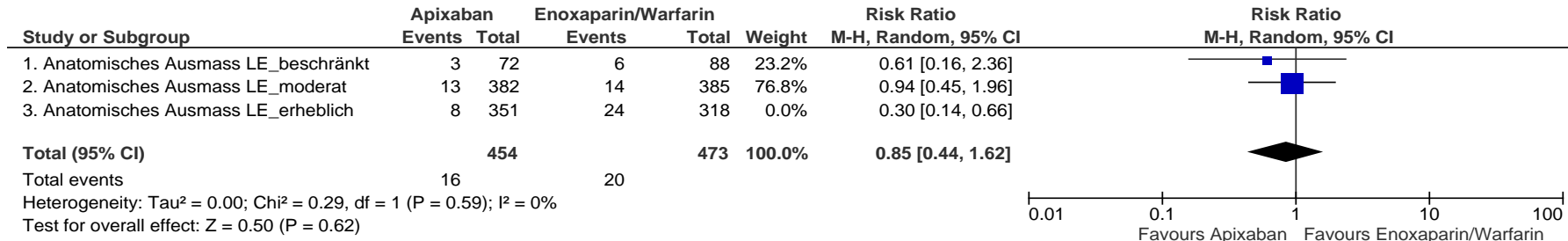


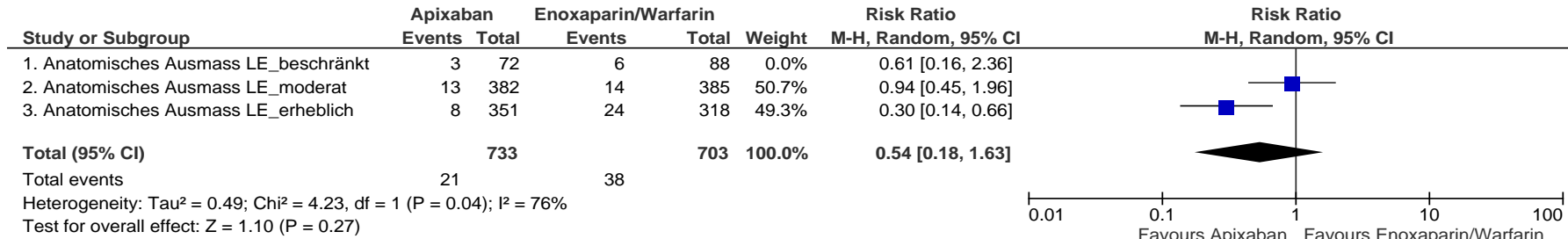
Abbildung 75: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“

In Abbildung 75 wird das Ergebnis der gepoolten Analyse des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden Ausprägungen sind heterogen, wobei Patienten mit BMI > 28 kg/m<sup>2</sup> (gepoolte Ausprägung) unter Apixaban ein signifikant geringeres Risiko für ein Event aufweisen als unter der ZVT (RR=0,43; 95%-KI: [0,28; 0,66]) und für Patienten mit BMI ≤ 28 kg/m<sup>2</sup> weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

**Anatomisches Ausmaß der LE beschränkt vs. moderat:**



**Anatomisches Ausmaß der LE moderat vs. erheblich:**



**Anatomisches Ausmaß der LE beschränkt vs. erheblich:**

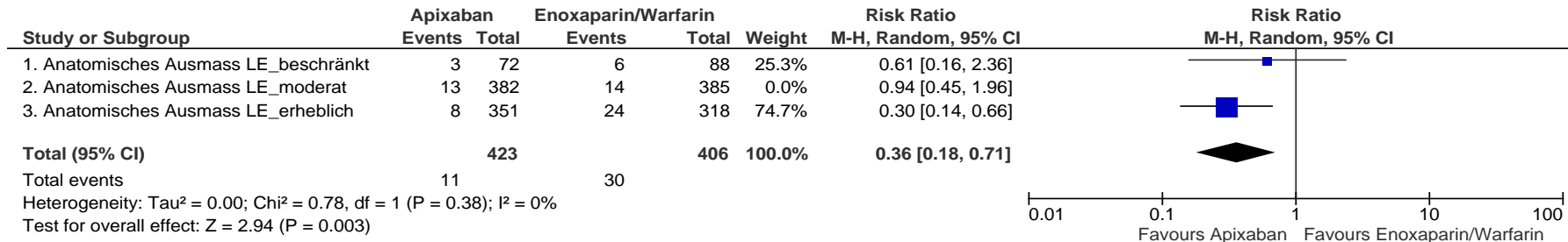


Abbildung 76: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“

In Abbildung 76 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ veranschaulicht. Die Effekte der Ausmaße „beschränkt“ (*limited*) und „moderat“ (*moderate*) sind homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Die Effekte der Ausmaße „beschränkt“ (*limited*) und „erheblich“ (*extensive*) sind ebenfalls homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich zwei Varianten mit den folgenden Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal „Anatomisches Ausmaß der LE“: 1. Beschränktes oder erhebliches (*limited or extensive*) Ausmaß und moderates (*moderate*) Ausmaß; 2. Beschränktes bis moderates (*limited to moderate*) Ausmaß und erhebliches (*extensive*) Ausmaß.

### Nach dem Poolen (Variante 1):

#### Anatomisches Ausmaß der LE moderat vs. beschränkt oder erheblich:

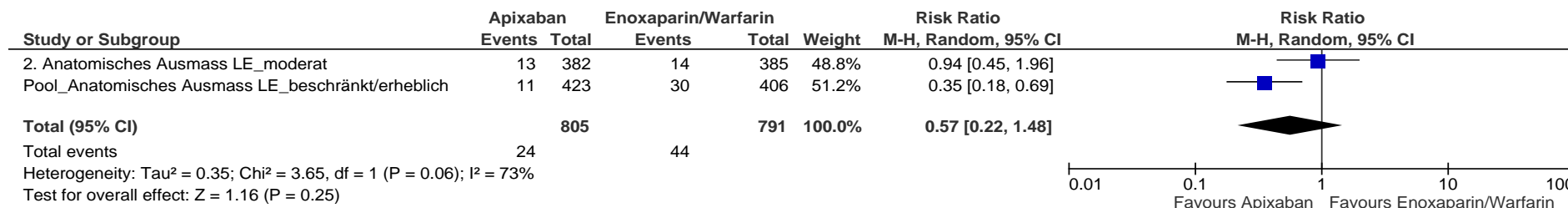


Abbildung 77: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ (Variante 1)

In Abbildung 77 wird das Ergebnis der gepoolten Subgruppenanalyse der ersten Variante des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ veranschaulicht. Die Effekte in den Ausprägungen sind heterogen, wobei Patienten unter Apixaban mit einer LE, deren anatomisches Ausmaß als beschränkt oder erheblich (*limited or extensive*) (gepoolte Ausprägung) ist, ein signifikant geringeres Risiko für ein Event aufweisen als unter der ZVT (RR=0,35; 95%-KI: [0,18; 0,69]) und für Patienten mit einer LE, deren anatomisches Ausmaß moderat (*moderate*) ist, weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.



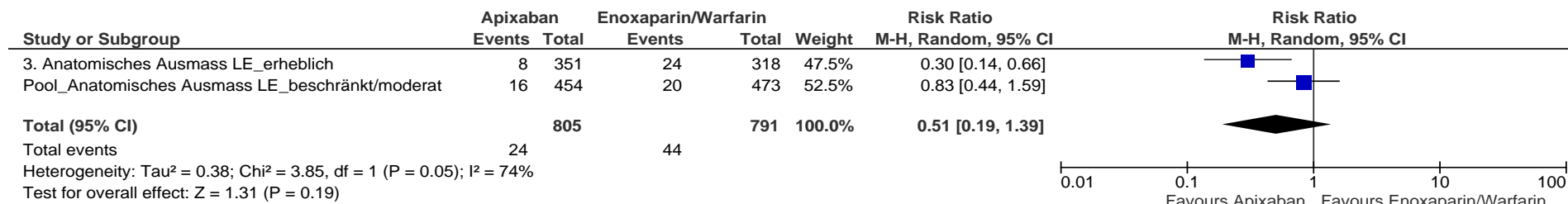
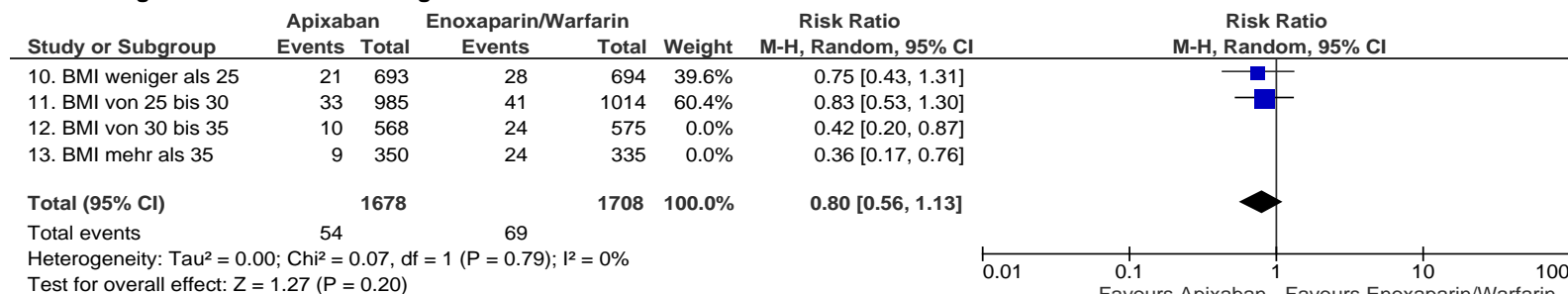
**Nach dem Poolen (Variante 2):****Anatomisches Ausmaß der LE erheblich vs. beschränkt bis moderat:**

Abbildung 78: Gepoolte Analyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ (Variante 2)

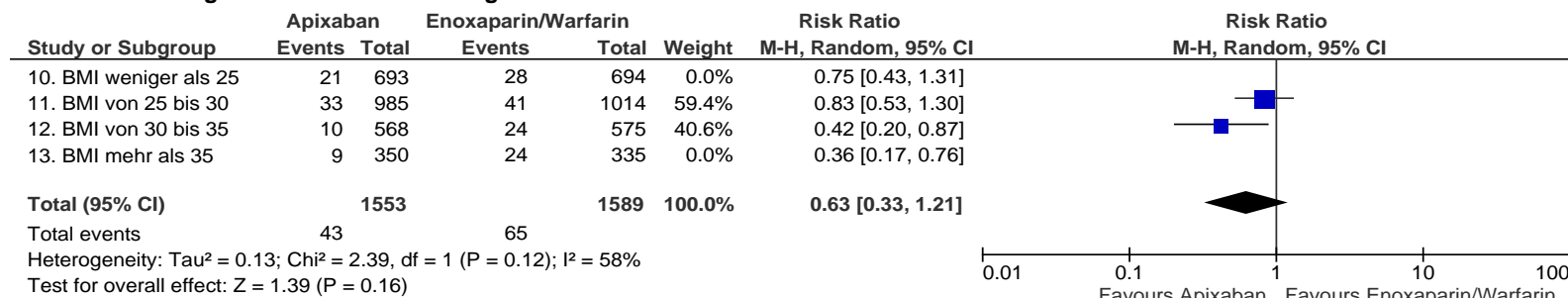
In Abbildung 78 wird das Ergebnis der gepoolten Subgruppenanalyse der zweiten Variante des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der LE“ veranschaulicht. Die Effekte in den Ausprägungen sind heterogen, wobei Patienten unter Apixaban mit einer LE, deren anatomisches Ausmaß erheblich (*extensive*) ist, ein signifikant geringeres Risiko für ein Event aufweisen als unter der ZVT (RR=0,30; 95%-KI: [0,14; 0,66]) und für Patienten mit einer LE, deren anatomisches Ausmaß beschränkt bis moderat (*limited to moderate*) (gepoolte Ausprägung) ist, weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

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

**BMI ≤ 25 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 25 - ≤ 30 kg/m<sup>2</sup>:**



**BMI > 25 - ≤ 30 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 30 - ≤ 35 kg/m<sup>2</sup>:**



**BMI > 30 - ≤ 35 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>:**

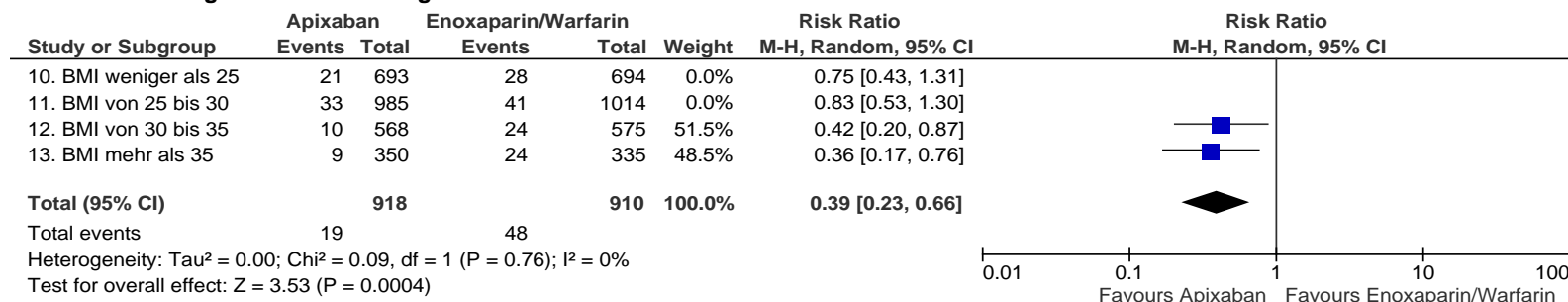
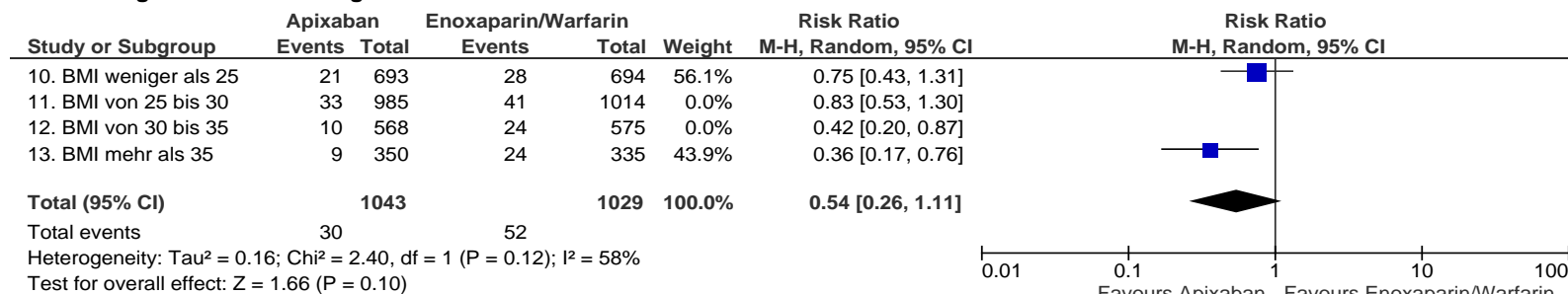


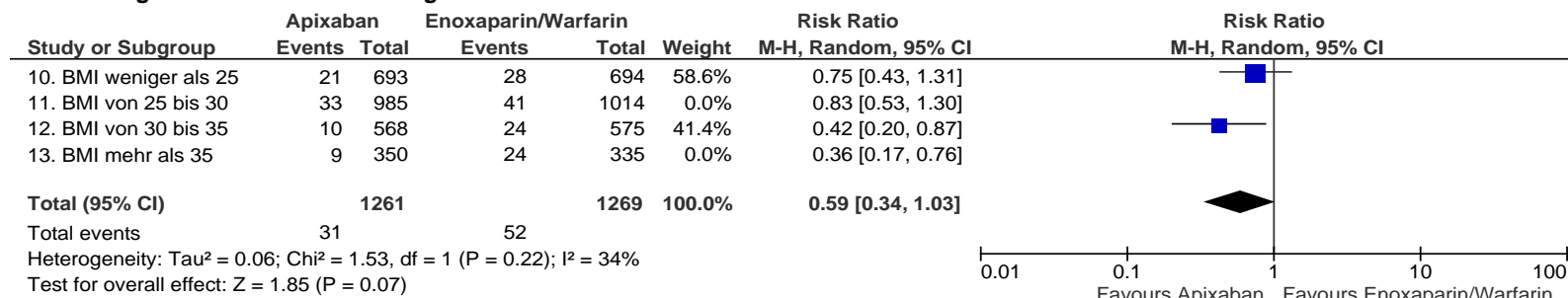
Abbildung 79: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) II“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ (Teil 1)

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

**BMI ≤ 25 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>:**



**BMI ≤ 25 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 30 - ≤ 35 kg/m<sup>2</sup>:**



**BMI > 25 - ≤ 30 kg/m<sup>2</sup> vs. BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>:**

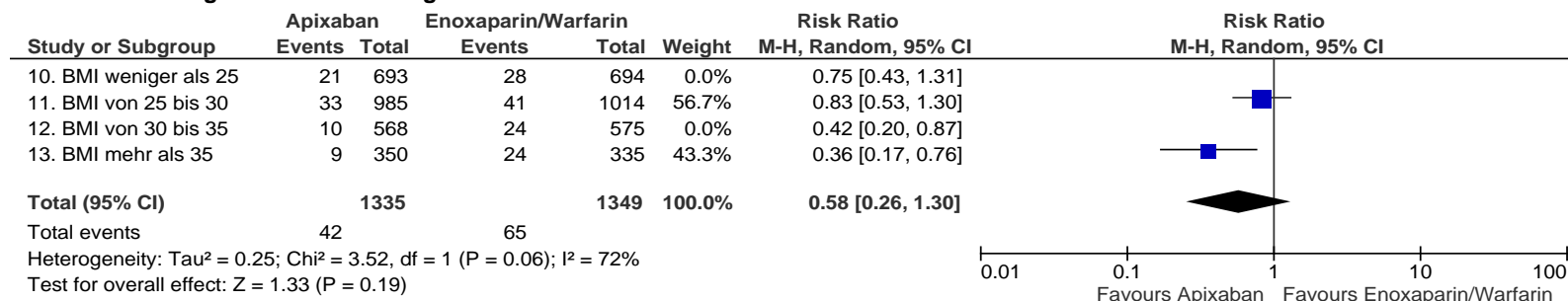


Abbildung 80: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) II“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ (Teil 2)

In Abbildung 79 und Abbildung 80 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) II“ veranschaulicht. Die Effekte der BMI Kategorien „BMI  $\leq 25$  kg/m<sup>2</sup>“ und „BMI  $> 25$  to  $30$  kg/m<sup>2</sup>“ sind homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Die Effekte der BMI Kategorien „BMI  $> 30$  to  $35$  kg/m<sup>2</sup>“ und „BMI  $> 35$  kg/m<sup>2</sup>“ sind ebenfalls homogen ( $I^2 < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich die folgenden gepoolten Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal BMI II: BMI  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup> (gepoolt) und BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> (gepoolt).

### Nach dem Poolen:

#### .. BMI $\leq 30$ kg/m<sup>2</sup> vs. BMI $> 30$ kg/m<sup>2</sup>:

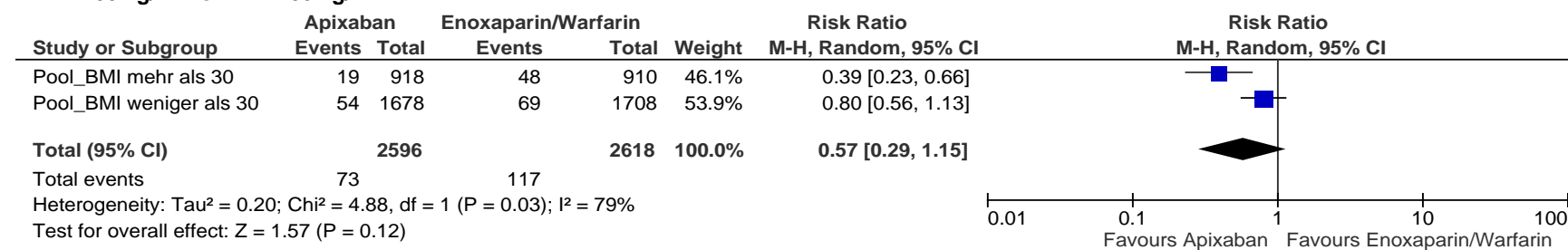


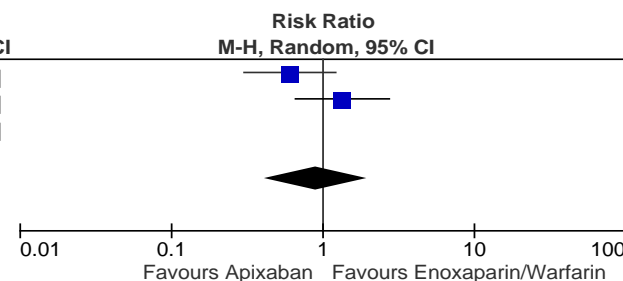
Abbildung 81: Gepoolte Analyse der Subgruppen „BMI (Body Mass Index) II“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“

In Abbildung 81 wird das Ergebnis der gepoolten Subgruppenanalyse des Subgruppenmerkmals „BMI (Body Mass Index) I“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden gepoolten Ausprägungen sind heterogen, wobei Patienten unter Apixaban in der gepoolten Subgruppe „BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>“ ein signifikant geringeres Risiko für ein Event haben als unter der ZVT (RR=0,39; 95%-KI: [0,23; 0,66]) und für Patienten mit einem BMI  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup> weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

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

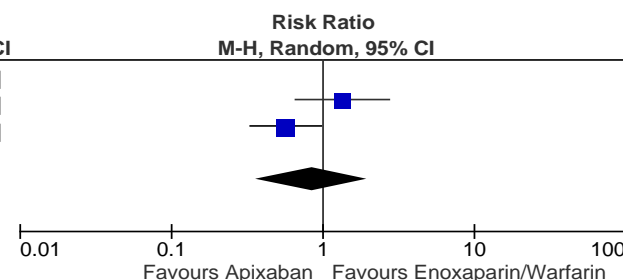
**Anatomisches Ausmaß der TVT niedrig vs. moderat:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
14. Anatomisches Ausmass TVT_niedrig	12	413	21	437	50.5%	0.60 [0.30, 1.21]
15. Anatomisches Ausmass TVT_moderat	17	556	13	571	49.5%	1.34 [0.66, 2.74]
16. Anatomisches Ausmass TVT_hoch	20	730	35	725	0.0%	0.57 [0.33, 0.97]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>969</b>		<b>1008</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.90 [0.41, 1.96]</b>
Total events	29		34			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.19; Chi <sup>2</sup> = 2.46, df = 1 (P = 0.12); I <sup>2</sup> = 59%						
Test for overall effect: Z = 0.27 (P = 0.79)						



**Anatomisches Ausmaß der TVT moderat vs. hoch:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
14. Anatomisches Ausmass TVT_niedrig	12	413	21	437	0.0%	0.60 [0.30, 1.21]
15. Anatomisches Ausmass TVT_moderat	17	556	13	571	46.2%	1.34 [0.66, 2.74]
16. Anatomisches Ausmass TVT_hoch	20	730	35	725	53.8%	0.57 [0.33, 0.97]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>1286</b>		<b>1296</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.84 [0.36, 1.96]</b>
Total events	37		48			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.27; Chi <sup>2</sup> = 3.57, df = 1 (P = 0.06); I <sup>2</sup> = 72%						
Test for overall effect: Z = 0.39 (P = 0.69)						



**Anatomisches Ausmaß der TVT niedrig vs. hoch:**

Study or Subgroup	Apixaban		Enoxaparin/Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
14. Anatomisches Ausmass TVT_niedrig	12	413	21	437	37.5%	0.60 [0.30, 1.21]
15. Anatomisches Ausmass TVT_moderat	17	556	13	571	0.0%	1.34 [0.66, 2.74]
16. Anatomisches Ausmass TVT_hoch	20	730	35	725	62.5%	0.57 [0.33, 0.97]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>1143</b>		<b>1162</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.58 [0.38, 0.89]</b>
Total events	32		56			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.02, df = 1 (P = 0.89); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.49 (P = 0.01)						

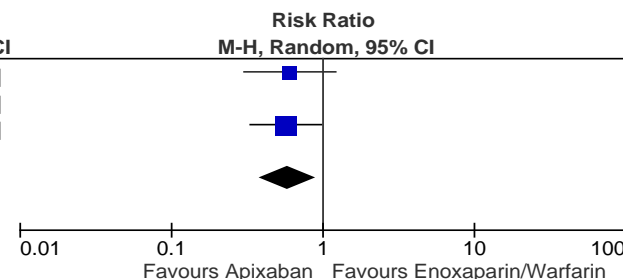


Abbildung 82: Paarweiser Vergleich des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der TVT“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“

In Abbildung 82 werden die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der TVT“ veranschaulicht. Die Effekte der Ausprägungen „niedrig“ (*low risk*) und „hoch“ (*high risk*) sind homogen ( $P < 40\%$ ) und können zu einem gemeinsamen Schätzer zusammengefasst werden. Daraus ergeben sich die folgenden Ausprägungen für das Subgruppenmerkmal „Anatomisches Ausmaß der TVT“: Moderates Ausmaß (*moderate risk*) und niedriges oder hohes Ausmaß (*low or high risk*) (gepoolt).

**Nach dem Poolen:**

**Anatomisches Ausmaß der TVT moderat vs. niedrig oder hoch:**

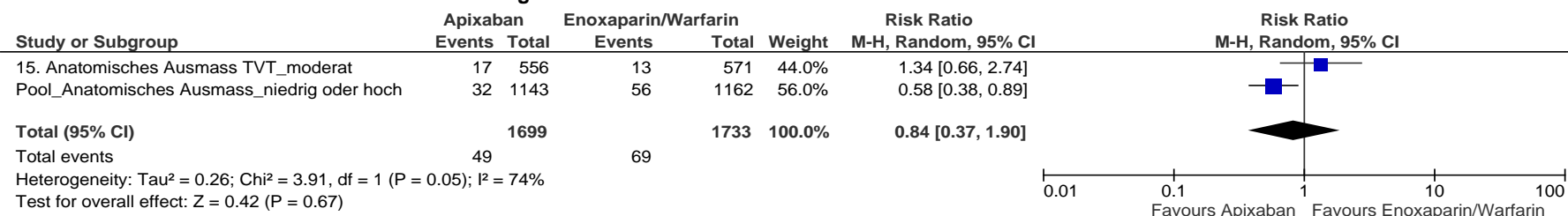


Abbildung 83: Gepoolte Analyse der Subgruppen „Anatomisches Ausmaß der TVT“ des Endpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“

In Abbildung 83 wird das Ergebnis der gepoolten Subgruppenanalyse des Subgruppenmerkmals „Anatomisches Ausmaß der TVT“ veranschaulicht. Die Effekte in beiden Ausprägungen sind heterogen, wobei Patienten unter Apixaban in der gepoolten Ausprägung „Ausmaß niedrig oder hoch“ (*low or high risk*) ein signifikant geringeres Risiko für ein Event aufweisen als unter der ZVT (RR=0,58; 95%-KI: [0,38; 0,89]) und für Patienten mit einem Ausmaß moderat (*moderate risk*) weiterhin die Nichtunterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT gilt.

#### 4.3.1.4 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 im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin wurde bei Erwachsenen mit einem nicht provozierten (*unprovoked*) Ereignis (TVT/LE) oder mit einem provozierten Ereignis (*provoked*, z.B. nach einer Operation) und einem zusätzlichen Risikofaktor (aufgeführt im Abschnitt 4.2.5.2) in einer hochwertigen AMPLIFY (CV185056) Studie mit ausreichend hoher Fallzahl und konsistenten Ergebnissen für die patientenrelevanten Endpunkte geprüft. Die Kriterien des CHMP für einen ausreichenden Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit durch eine einzelne pivotale Studie sind erfüllt.

Apixaban zeigte für alle auf Blutungsereignisse bezogenen Endpunkte, die zur Kategorie „Nebenwirkungen“ gehören, ein statistisch signifikantes geringeres Risiko im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin. Dabei wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen für alle Blutungsereignisse bezogenen Endpunkte nachgewiesen. Aufgrund der Ergebnissicherheit ist der Zusatznutzen als Beleg anzusehen.

Das Ergebnis in Bezug auf die Reduktion von Blutungen erfolgte dabei ohne gleichzeitige Einschränkungen auf Seiten der Wirksamkeit: Für die Kombinationsendpunkte „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“, „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“ und „Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität“, die zur Kategorie „Mortalität und Morbidität“ gehören, war der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin statistisch nicht signifikant. Dabei wurde für den primären Wirksamkeitsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ eine Nicht-Unterlegenheit nachgewiesen. Die Einzelkomponenten dieser drei Kombinationsendpunkte sind mit Ausnahme von „Symptomatische nicht-tödliche LE“ gleich gerichtet und erreichen auch einzeln keine statistische Signifikanz.

Die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens als „beträchtlich“ basiert darüber hinaus auf dem übergreifenden Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“, der die Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen umfasst. Dieser Kombinationsendpunkt enthält den primären Wirksamkeitsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ und den primären Sicherheitsendpunkt „Schwere Blutung“.

Für unerwünschte Ereignisse zeigte Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin einen geringen Zusatznutzen, während für „Schwerwiegende UE“ und „Therapieabbruch wegen UE“ keine statistisch signifikanten unterschiedlichen Risiken zwischen Apixaban und Enoxaparin/Warfarin nachgewiesen werden konnten und somit kein Zusatznutzen belegt werden konnte. Das gleich gilt auch für die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interessen. Eine Ausnahme bildet der Endpunkt „Erhöhte Leberwerte“, bei dem Apixaban einen beträchtlichen Zusatznutzen im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin zeigte.

Die Ergebnisse der AMPLIFY (CV185056) Studie während des Gesamtzeitraums von sechs Monaten zum Nachweis des Zusatznutzens sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.



Tabelle 4-H: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der AMPLIFY (CV185056) Studie während des Gesamtzeitraums

Kategorie ...Endpunkte	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert
<b>Mortalität und Morbidität</b>							
Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod	2609	59 (2,3)	2635	71 (2,7)	0,84 [0,59; 1,18]	0,84 [0,60; 1,18] p <sub>1</sub> <0,0001 p <sub>2</sub> =0,3128	-0,00 [-0,01; 0,00] p <sub>1</sub> <0,0001 p <sub>2</sub> =0,3090
Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität	2609	84 (3,2)	2635	104 (4,0)	0,81 [0,60; 1,08]	0,82 [0,61; 1,08] p=0,1554	-0,01 [-0,02; 0,00] p=0,1517
Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität	2609	61 (2,3)	2635	77 (2,9)	0,79 [0,57; 1,12]	0,80 [0,57; 1,11] p=0,1848	-0,01 [-0,01; 0,00] p=0,1794
<b>Mortalität</b>							
Gesamtmortalität	2609	41 (1,6)	2635	52 (2,0)	0,79 [0,52; 1,20]	0,79 [0,53; 1,19] p=0,2657	-0,00 [-0,01; 0,00] p=0,2505
Kardiovaskuläre Mortalität	2608	15 (0,6)	2630	23 (0,9)	0,65 [0,34; 1,25]	0,65 [0,34; 1,25] p=0,1959	-0,00 [-0,01; 0,00] p=0,1646
VTE-bedingter Tod	2608	12 (0,5)	2630	16 (0,6)	0,75 [0,35; 1,59]	0,75 [0,36; 1,59] p=0,4539	-0,00 [-0,01; 0,00] p=0,3224

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

Kategorie ...Endpunkte	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert
<b>Morbidität</b>							
Symptomatische nicht-tödliche TVT	2608	22 (0,8)	2633	35 (1,3)	0,63 [0,37; 1,08]	0,63 [0,37; 1,08] p=0,0901	-0,00 [-0,01; 0,00] p=0,0899
Symptomatische nicht-tödliche LE	2606	27 (1,0)	2632	25 (1,0)	1,09 [0,63; 1,89]	1,09 [0,64; 1,88] p=0,7463	0,00 [-0,00; 0,01] p=0,7054
<b>Nebenwirkungen</b>							
Schwere Blutung	2676	15 (0,6)	2689	49 (1,8)	0,30 [0,17; 0,54]	0,31 [0,17; 0,55] p<0,0001	-0,01 [-0,02; -0,01]
Klinisch relevante nicht schwere Blutung	2676	103 (3,9)	2689	215 (8,0)	0,46 [0,36; 0,58]	0,48 [0,38; 0,60] p<0,0001	-0,04 [-0,05; -0,03]
Kombinationsendpunkt: Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung	2676	115 (4,3)	2689	261 (9,7)	0,52 [0,45; 0,59]	0,44 [0,36; 0,55] p<0,0001	-0,05 [-0,06; -0,04]
Kleinere Blutung	2676	313 (11,7)	2689	505 (18,8)	0,56 [0,48; 0,65]	0,62 [0,54; 0,70] p<0,0001	-0,07 [-0,08; -0,05]
Alle Blutungen	2676	402 (15,0)	2689	676 (25,1)	0,52 [0,45; 0,59]	0,59 [0,53; 0,66] p<0,0001	-0,09 [-0,12; -0,07]

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

Kategorie ...Endpunkte	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse (UE) (einschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)	2676	1795 (67,1)	2689	1923 (71,5)	0,80 [0,71; 0,90]	0,94 [0,90; 0,97] p=0,0002	-0,05 [-0,07; -0,02] p=0,0002
Unerwünschte Ereignisse (UE) (ausschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)	2676	1713 (64,0)	2689	1787 (66,5)	0,89 [0,79; 1,00]	0,96 [0,92; 1,00] p=0,0417	-0,03 [-0,05; -0,00] p=0,0375
Schwerwiegende UE (SUE) (einschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)	2676	417 (15,6)	2689	410 (15,2)	1,02 [0,88; 1,19]	1,02 [0,90; 1,15] p=0,7795	1,02 [0,90; 1,15] p=0,7454
Schwerwiegende UE (SUE) (ausschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)	2676	343 (12,8)	2689	308 (11,5)	1,13 [0,96; 1,33]	1,11 [0,96; 1,29] p=0,1413	0,01 [-0,00; 0,03] p=0,1075
Therapieabbruch wegen UE (einschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)	2676	162 (6,1)	2689	199 (7,4)	0,80 [0,65; 1,00]	0,82 [0,67; 1,00] p=0,0469	-0,01 [-0,03; -0,00] p=0,0447
Therapieabbruch wegen UE (ausschließlich Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte)	2676	109 (4,1)	2689	113 (4,2)	0,97 [0,74; 1,26]	0,97 [0,74; 1,25] p=0,7964	-0,00 [-0,01; 0,01] p=0,7819

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

Kategorie ...Endpunkte	Apixaban		Enoxaparin/ Warfarin		Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert
Thrombozytopenie (nicht adjudiziertes unerwünschtes Ereignis)	2676	24 (0,9)	2689	13 (0,5)	1,86 [0,94; 3,65]	1,85 [0,94; 3,62] p=0,0683	0,00 [-0,00; 0,01] p=0,0600
Akuter Myokardinfarkt (nicht adjudiziertes unerwünschtes Ereignis)	2676	7 (0,3)	2689	6 (0,2)	1,18 [0,40; 3,52]	1,18 [0,40; 3,51] p=0,7677	0,00 [-0,00; 0,00] p=0,6878
Akuter Schlaganfall (nicht adjudiziertes unerwünschtes Ereignis)	2676	15 (0,6)	2689	13 (0,5)	1,18 [0,56; 2,48]	1,17 [0,56; 2,46] p=0,6706	0,00 [-0,00; 0,00] p=0,8420
Neuropathische Ereignisse	2676	70 (2,6)	2689	85 (3,2)	0,82 [0,59; 1,13]	0,82 [0,60; 1,12] p=0,2171	-0,01 [-0,01; 0,00] p=0,2481
Erhöhte Leberwerte	2676	162 (6,1)	2689	308 (11,5)	0,50 [0,41; 0,61]	0,53 [0,44; 0,63] p<0,0001	-0,05 [-0,07; -0,04] p<0,0001
<b>Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen</b>							
Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse	2610	73 (2,8)	2635	118 (4,5)	0,61 [0,46; 0,82]	0,62 [0,47; 0,83] p=0,0011	-0,02 [-0,03; -0,01] p=0,0014
<sup>a</sup> Die angegebenen p-Werte (p <sub>1</sub> bzw. p <sub>2</sub> ) für den Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ beziehen sich jeweils auf den einseitigen Test ( $\alpha = 0,025$ ) auf Nicht-Unterlegenheit und auf den zweiseitigen Test ( $\alpha = 0,05$ ) auf Überlegenheit von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin. N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus.							

Im Folgenden werden die Ergebnisse jedes einzelnen Endpunktes nach den Kategorien „Mortalität“, „Morbidität“ und „Nebenwirkungen“ zusammengefasst.

### Mortalität:

Für die patientenrelevanten Endpunkte „Gesamtmortalität“, „Kardiovaskuläre Mortalität“ und „VTE-bedingter Tod“ konnten unter Apixaban keine statistisch signifikant unterschiedlichen Risiken im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin nachgewiesen werden.

➔ Kein Zusatznutzen nachgewiesen

Die Kategorie „Mortalität“ lässt sich auch als „Verlängerung des Überlebens“ interpretieren. Die Ergebnisse der dazu relevanten Endpunkte werden grafisch in Abbildung 84 veranschaulicht.

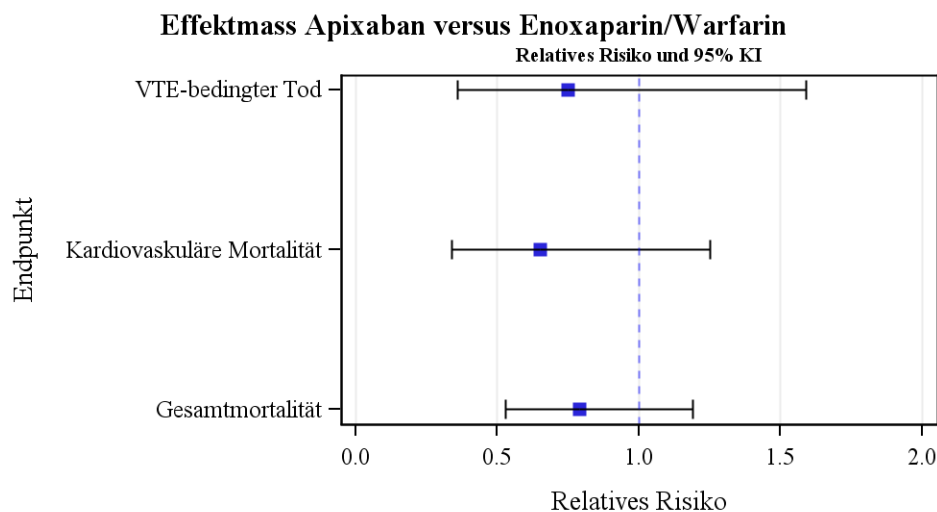


Abbildung 84: Zusammengefasste Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Kategorie „Mortalität“ aus der AMPLIFY (CV185056) Studie

### Morbidität:

Für die patientenrelevanten Endpunkte „Symptomatische nicht-tödliche TVT“ und „Symptomatische nicht-tödliche LE“ konnten unter Apixaban ebenfalls keine statistisch signifikant unterschiedlichen Risiken im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin nachgewiesen werden.

➔ Kein Zusatznutzen nachgewiesen

**Mortalität und Morbidität:**

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

Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod:

Für den patientenrelevanten Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Nicht-Unterlegenheit im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin. Der Test auf Überlegenheit erreichte keine statistische Signifikanz (RR=0,84; 95%-KI: [0,60; 1,18];  $p_1 < 0,0001$ ;  $p_2 = 0,3128$ ). Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen belegt werden.

➔ Kein Zusatznutzen nachgewiesen

Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität:

Für den patientenrelevanten Kombinationsendpunkt: „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“ zeigte Apixaban keine statistisch signifikant unterschiedlichen Risiken im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin (RR=0,82; 95%-KI: [0,61; 1,08];  $p = 0,1554$ ). Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen belegt werden.

➔ Kein Zusatznutzen nachgewiesen

Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität:

Für den patientenrelevanten Kombinationsendpunkt: „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“ konnte unter Apixaban keine statistisch signifikant unterschiedlichen Risiken im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin nachgewiesen werden (RR=0,80; 95%-KI: [0,57; 1,11];  $p = 0,1848$ ). Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen belegt werden.

➔ Kein Zusatznutzen nachgewiesen

**Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen:**

Für den patientenrelevanten Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin (RR=0,62; 95%-KI: [0,47; 0,83];  $p = 0,0011$ ). Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzen-

verordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt ein beträchtlicher Zusatznutzen belegt werden.

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

Die Kategorien „Morbidity“, „Mortality and Morbidity“ und „Mortality, Morbidity and Side Effects“ lassen sich auch als „Improvement of health status and shortening of disease duration“ interpretieren. Die Ergebnisse der dazu relevanten Endpunkte werden grafisch in Abbildung 85 veranschaulicht.

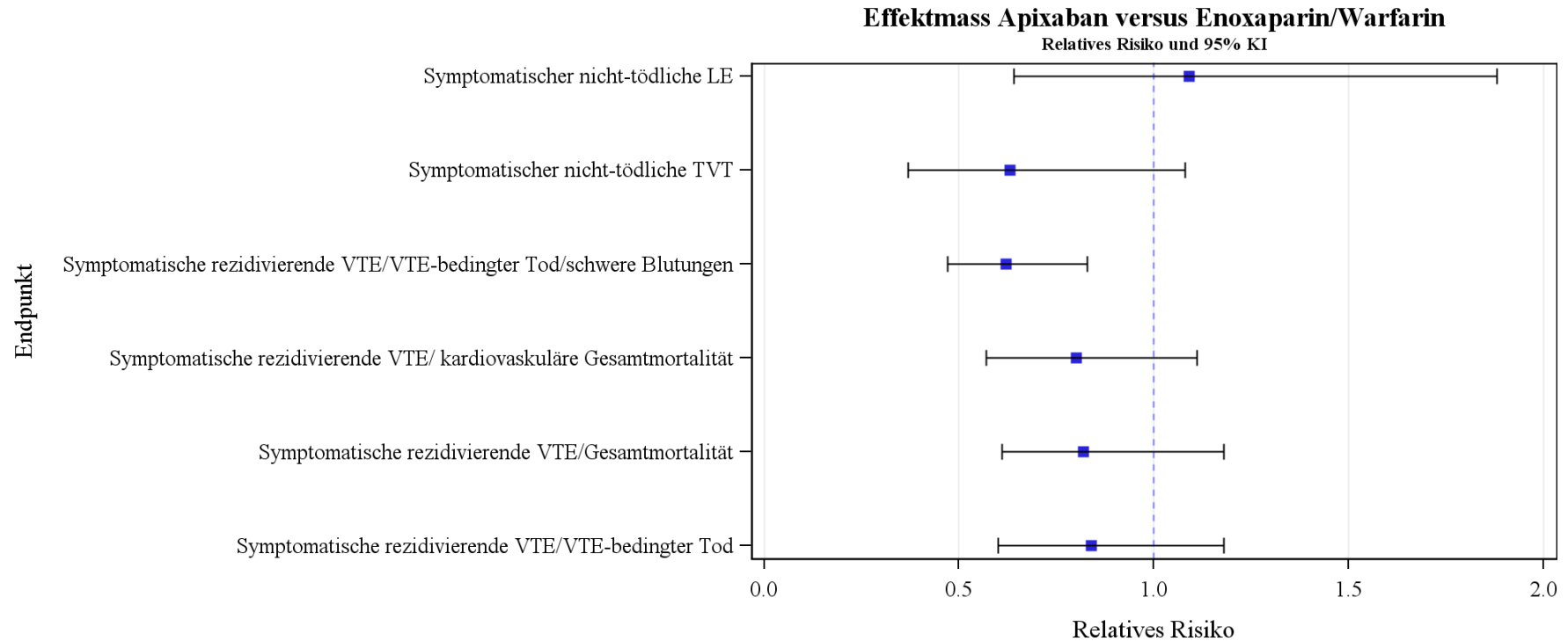


Abbildung 85: Zusammengefasste Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Kategorien „Morbidity“, „Mortality and Morbidity“ und „Mortality, Morbidity and Side Effects“ aus der AMPLIFY (CV185056) Studie



**Nebenwirkungen:**

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

Schwere Blutung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Schwere Blutung“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin (RR=0,31; 95%-KI: [0,17; 0,55];  $p<0,0001$ ). Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt ein beträchtlicher Zusatznutzen belegt werden.

➔ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: beträchtlich.

Klinisch relevante nicht schwere Blutung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Klinisch relevante nicht schwere Blutung“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin (RR=0,48; 95%-KI: [0,38; 0,60];  $p<0,0001$ ). Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt ein beträchtlicher Zusatznutzen belegt werden.

➔ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: beträchtlich.

Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung:

Für den patientenrelevanten Kombinationsendpunkt „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin (RR 0,44; 95%-KI: [0,36; 0,55];  $p<0,0001$ ). Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt ein beträchtlicher Zusatznutzen belegt werden.

➔ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: beträchtlich.

Kleinere Blutung:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Kleinere Blutung“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin (RR=0,62; 95%-KI: [0,54; 0,70];  $p<0,0001$ ). Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt ein beträchtlicher Zusatznutzen belegt werden.

➔ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: beträchtlich.

Alle Blutungen:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Alle Blutungen“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin (RR 0,59; 95%-KI: [0,53; 0,66];  $p < 0,0001$ ). Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt ein beträchtlicher Zusatznutzen belegt werden.

➔ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: beträchtlich.

Unerwünschte Ereignisse (UE):

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin, sowohl bei Einschluss als auch nach Ausschluss der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte (einschließlich: RR=0,94; 95%-KI: [0,90; 0,97];  $p = 0,0002$ ; ausschließlich: RR=0,96; 95%-KI: [0,92; 1,00];  $p = 0,0417$ ). Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt ein geringer Zusatznutzen belegt werden.

➔ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: gering.

Schwerwiegende UE (SUE):

Für den patientenrelevanten Endpunkt: „Schwerwiegende UE (SUE)“ zeigte Apixaban keine statistisch signifikant unterschiedlichen Risiken im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin, sowohl bei Einschluss als auch nach Ausschluss der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte (einschließlich: RR=1,02; 95%-KI: [0,90; 1,15];  $p = 0,7795$ ; ausschließlich: RR=1,11; 95%-KI: [0,96; 1,29];  $p = 0,1413$ ). Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen belegt werden.

➔ Kein Zusatznutzen nachgewiesen

Therapieabbruch wegen UE:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Therapieabbruch wegen UE“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin, wenn Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkt dabei eingeschlossen sind (RR=0,82; 95%-KI: [0,67; 1,00];  $p = 0,0469$ ). Für eine saubere Definition des Endpunkts „Therapieabbruch wegen UE“ ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte konnte unter Apixaban keine statistisch signifikant unterschiedlichen Risiken im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin nachgewiesen werden (RR=0,97; 95%-KI: [0,74; 1,25];  $p = 0,7964$ ). Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen belegt werden.

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen

#### Thrombozytopenie:

Für den patientenrelevanten Endpunkt: „Thrombozytopenie“ konnte unter Apixaban keine statistisch signifikant unterschiedlichen Risiken im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin nachgewiesen werden (RR=1,85; 95%-KI: [0,94; 3,62]; p=0,0683). Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen belegt werden.

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen

#### Akuter Myokardinfarkt:

Für den patientenrelevanten Endpunkt: „Akuter Myokardinfarkt“ konnte unter Apixaban keine statistisch signifikant unterschiedlichen Risiken im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin nachgewiesen werden (RR=1,18; 95%-KI: [0,40; 3,51]; p=0,7677). Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen belegt werden.

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen

#### Akuter Schlaganfall:

Für den patientenrelevanten Endpunkt: „Akuter Schlaganfall“ konnte unter Apixaban keine statistisch signifikant unterschiedlichen Risiken im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin nachgewiesen werden (RR=1,17; 95%-KI: [0,56; 2,46]; p=0,6706). Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen belegt werden.

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen

#### Neuropathische Ereignisse:

Für den patientenrelevanten Endpunkt: „Neuropathische Ereignisse“ konnte unter Apixaban keine statistisch signifikant unterschiedlichen Risiken im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin nachgewiesen werden (RR=0,82; 95%-KI: [0,60; 1,12]; p=0,2171). Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen belegt werden.

→ Kein Zusatznutzen nachgewiesen

Erhöhte Leberwerte:

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Erhöhte Leberwerte“ zeigte Apixaban eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin (RR=0,53; 95%-KI: [0,44; 0,63];  $p < 0,0001$ ). Gemäß der Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (Bundesministerium für Gesundheit 2014) konnte für diesen Endpunkt ein beträchtlicher Zusatznutzen belegt werden.

➔ Zusatznutzen nachgewiesen; Wahrscheinlichkeit: Beleg; Ausmaß: beträchtlich.

Die Kategorie „Nebenwirkungen“ lässt sich auch als „Verringerung von Nebenwirkungen“ interpretieren. Die Ergebnisse der dazu relevanten Endpunkte werden in Abbildung 86 „Sicherheit“ und in Abbildung 87 „Unerwünschter Ereignisse“ grafisch veranschaulicht.

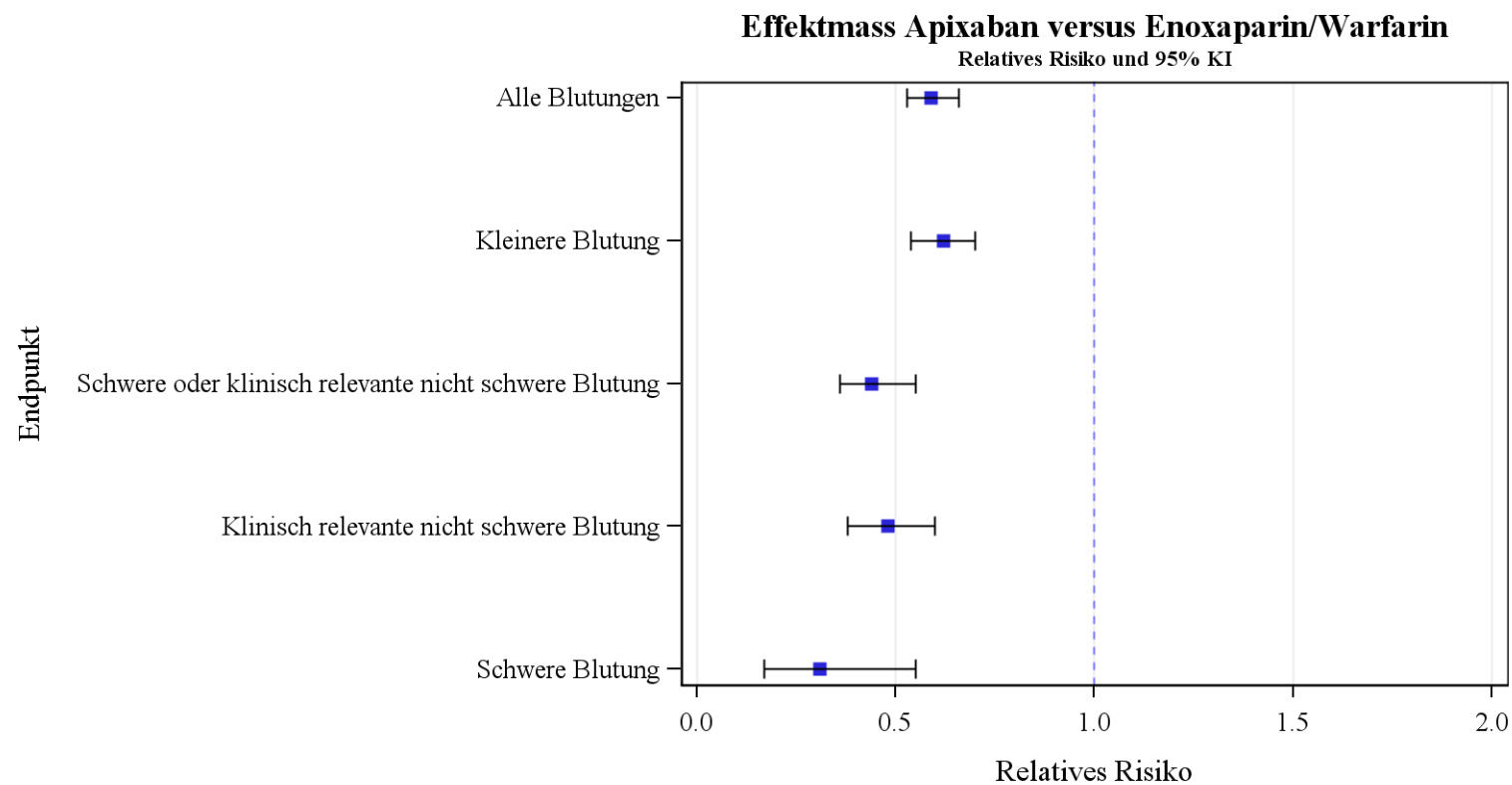


Abbildung 86: Zusammengefasste Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Kategorien „Nebenwirkungen - Sicherheit“ aus der AMPLIFY (CV185056) Studie

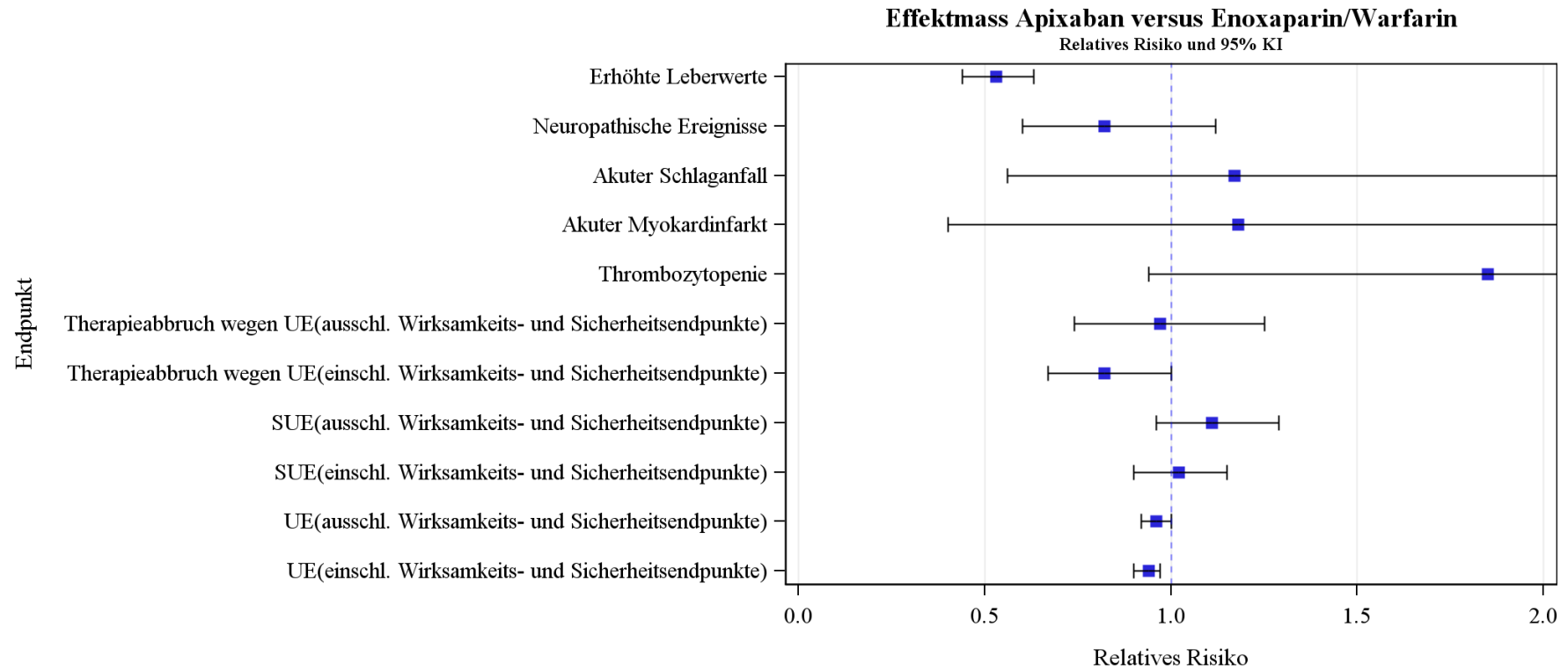


Abbildung 87: Zusammengefasste Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Kategorien „Nebenwirkungen – unerwünschte Ereignisse“ aus der AMPLIFY (CV185056) Studie

### Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Bei der Bewertung der Subgruppenanalysen ist zu berücksichtigen, dass die hohe Anzahl von 418 Analysen ohne Adjustierung für multiples Testen erwartungsgemäß auch zu falsch positiven Ergebnissen bei den Subgruppen führt. Ein Interaktionstest zum Niveau  $\alpha = 0,2$  bedeutet, dass eine 20%ige Wahrscheinlichkeit besteht, die Nullhypothese ( $H_0$ : Es existiert kein Unterschied zwischen den Subgruppen) fälschlicherweise abzulehnen. Dies bedeutet bei 418 durchgeführten Interaktionstests, dass ca. 84 falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind. Ein Interaktionstest zum Niveau  $\alpha = 0,05$  bedeutet, dass eine 5%ige Wahrscheinlichkeit besteht, die Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen. Dies bedeutet bei 418 durchgeführten Interaktionstests, dass ca. 21 falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind.

Für die Kombination des Endpunkts „Symptomatische nicht tödliche LE“ und dem Subgruppenmerkmal „BMI (Body Mass Index) I“ liegt ein Beleg für eine Interaktion vor, die gleichzeitig mit einem erhöhtem Risiko unter Apixaban für die Subgruppenausprägung ( $\text{BMI} > 28 \text{ kg/m}^2$ ) einhergeht ( $\text{RR} = 3,62$ ; 95%-KI: [1,35; 9,72]). Eine zusätzliche Analyse, die sowohl die nicht-tödlichen als auch die tödlichen LEs einschließt, ergab ein RR von 1,5407 mit 95% KI: [0,8077; 2,9388] für Apixaban in der Kategorie  $\text{BMI} > 28 \text{ kg/m}^2$ , womit der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der sechsmonatigen Therapie nicht signifikant ist. Unter Apixaban kam es also bei Patienten mit einem  $\text{BMI} > 28 \text{ kg/m}^2$  zu mehr nicht tödlichen LEs aber auch zu weniger tödlichen LEs als unter Enoxaparin/Warfarin. Eine medizinische Rationale konnte dafür nicht gefunden werden, so dass dies die Vermutung nahe legt, dass es sich um einen Zufallsbefund handelt. Diese Sichtweise wird auch von der EMA in ihrer Bewertung der Ergebnisse der AMPLIFY Studie geteilt (European Medicines Agency (EMA) 2014).

Die gefundenen Unterschiede zwischen den Subgruppen werden aus diesem Grund ausschließlich als zufällig angesehen und nicht bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Insgesamt konnten konsistente Ergebnisse in den durchgeführten Analysen (Abschnitt 4.3.1.3.2) über die Subgruppen hinweg und allenfalls Hinweise auf eine Effektmodifikation gezeigt werden. Die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien werden daher basierend auf der Gesamtpopulation interpretiert.

### Nutzen

Der medizinische Nutzen von Apixaban wurde bei einer Subpopulation der Zulassungspopulation, welche nicht über die ZVT abgedeckt ist, ebenfalls in der hochwertigen AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie mit ausreichend hoher Fallzahl und konsistenten Ergebnissen für die patientenrelevanten Endpunkte geprüft.

Gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit TVT und LE soll das individuelle Risiko-Nutzen-Verhältnis für jeden Patienten regelmäßig bestimmt werden, damit über die Fortführung der Therapie entschieden werden kann. Bei VKA muss im Besonderen ein mögliches hohes Blutungsrisiko mit dem potentiellen Nutzen abgewogen werden.

Insbesondere für die Fortsetzung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit VKA kann dies im therapeutischen Alltag regelmäßig zu einer neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Abwägung führen. Die AMPLIFY-EXT Studie untersucht, ob Patienten, deren Behandlung nach sechs bis zwölf Monaten abgeschlossen wurde – unter anderem aufgrund eines neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Profil unter VKA – von einer Fortführung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit Apixaban profitieren. Da für diese Patienten bisher im therapeutischen Alltag keine weitere medikamentöse Behandlung indiziert ist, wird dieser Vergleich gegen Placebo als Substitut für „beobachtendes Abwarten“ geführt.

Die Ergebnisse der AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie während des Gesamtzeitraums von zwölf Monaten zum Nachweis des Nutzens sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.



Tabelle 4-I: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie

Endpunkt Studien	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	RD <sup>2</sup> [95%-KI]
<b>Mortalität und Morbidität</b>								
Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod (mit Imputation)	840	27 (3,2)	813	34 (4,2)	829	92 (11,1)	0,29 [0,19; 0,44] p<0,0001	-0,08 [-0,10; -0,05]
							0,38 [0,26; 0,55] p<0,0001	-0,07 [-0,09; -0,04]
Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod (ohne Imputation)	840	14 (1,7)	813	14 (1,7)	829	73 (8,8)	0,19 [0,11 ; 0,33] p<0,0001	-0,07 [-0,09 ; -0,05]
							0,20 [0,11 ; 0,35] p<0,0001	-0,07 [-0,09; -0,05]
Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität (mit Imputation)	840	32 (3,8)	813	34 (4,2)	829	96 (11,6)	0,33 [0,22; 0,48] p<0,0001	-0,08 [-0,10; -0,05] p<0,0001
							0,36 [0,25; 0,53] p<0,0001	-0,07 [-0,10; -0,05] p<0,0001

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

Endpunkt Studien	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	RD <sup>2</sup> [95%-KI]
Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität (ohne Imputation)	840	19 (2,3)	813	14 (1,7)	829	77 (9,3)	0,24 [0,15; 0,40] p<0,0001	-0,07 [-0,09; -0,05]
							0,19 [0,11; 0,33] p<0,0001	-0,08 [-0,10; -0,05]
Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität (mit Imputation)	840	27 (3,2)	813	34 (4,2)	829	95 (11,5)	0,23 [0,18; 0,42] p<0,0001	-0,08 [-0,11; -0,06]
							0,37 [0,25; 0,53] p<0,0001	-0,07 [-0,10; -0,05]
Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität (ohne Imputation)	840	14 (1,7)	813	14 (1,7)	829	76 (9,2)	0,18 [0,10; 0,32] p<0,0001	-0,08 [-0,10; -0,05]
							0,19 [0,11; 0,33] p<0,0001	-0,07 [-0,10; -0,05]

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

Endpunkt Studien	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	RD <sup>2</sup> [95%-KI]
<b>Mortalität</b>								
Gesamtmortalität (mit Imputation)	840	22 (2,6)	813	25 (3,1)	829	33 (4,0)	0,66 [0,39; 1,12] p=0,1180	-0,01 [-0,03; 0,00]
							0,77 [0,46; 1,28] p=0,3155	-0,01 [-0,03; 0,01]
Gesamtmortalität (ohne Imputation)	840	7 (0,8)	813	4 (0,5)	829	14 (1,7)	0,49 [0,20; 1,21] p=0,1156	-0,01 [-0,02; 0,00]
							0,29 [0,10; 0,88] p=0,0200	-0,01 [-0,02; -0,00]

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

Endpunkt Studien	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	RD <sup>2</sup> [95%-KI]
Kardiovaskuläre Mortalität (mit Imputation)	840	17 (2,0)	813	24 (3,0)	829	29 (3,5)	0,58 [0,32; 1,04] p=0,0658	-0,01 [-0,03; 0,00]
							0,84 [0,50; 1,43] p=0,5288	-0,01 [-0,02; 0,01]
Kardiovaskuläre Mortalität (ohne Imputation)	840	2 (0,2)	813	3 (0,4)	829	10 (1,2)	0,20 [0,04; 0,90] p=0,0194	-0,01 [-0,02; 0,00]
							0,31 [0,09; 1,11] p=0,0576	-0,01 [-0,02; 0,00]

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

Endpunkt Studien	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	RD <sup>2</sup> [95%-KI]
VTE-bedingter Tod (mit Imputation)	840	17 (2,02)	813	24 (2,95)	829	26 (3,14)	0,65 [0,35; 1,18] p=0,1530	-0,01 [-0,03; 0,00]
							0,94 [0,55; 1,62] p=0,8288	-0,00 [-0,02; 0,01]
VTE-bedingter Tod (ohne Imputation)	840	2 (0,24)	813	3 (0,37)	829	7 (0,84)	0,28 [0,06; 1,37] p=0,0936	-0,01 [-0,01; 0,00]
							0,45 [0,12; 1,71] p=0,2261	-0,01 [-0,01; 0,00]

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

Endpunkt Studien	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	RD <sup>2</sup> [95%-KI]
<b>Morbidität</b>								
Symptomatische nicht-tödliche TVT (mit Imputation)	840	19 (2,3)	813	28 (3,4)	829	72 (8,7)	0,26 [0,16; 0,43] p<0,0001	-0,06 [-0,09; -0,04]
							0,40 [0,26; 0,61] p<0,0001	-0,05 [-0,08; -0,03]
Symptomatische nicht-tödliche TVT (ohne Imputation)	840	6 (0,7)	813	8 (1,0)	829	53 (6,4)	0,11 [0,05; 0,26] p<0,0001	-0,06 [-0,07; -0,04]
							0,15 [0,07; 0,32] p<0,0001	-0,05 [-0,07; -0,04]

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

Endpunkt Studien	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	RD <sup>2</sup> [95%-KI]
Symptomatische nicht-tödliche LE (mit Imputation)	840	23 (2,7)	813	25 (3,0)	829	37 (4,5)	0,61 [0,37; 1,01] p=0,0542	-0,02 [-0,03; 0,00]
							0,68 [0,42; 1,14] p=0,1329	-0,01 [-0,03; 0,01]
Symptomatische nicht-tödliche LE (ohne Imputation)	840	8 (1,0)	813	4 (0,5)	829	15 (1,8)	0,51 [0,22; 1,21] p=0,1205	-0,01 [-0,02; -0,00]
							0,27 [0,09; 0,80] p=0,0115	-0,01 [-0,02; -0,00]

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

Endpunkt Studien	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	RD <sup>2</sup> [95%-KI]
<b>Nebenwirkungen</b>								
Schwere Blutung	840	2 (0,2)	811	1 (0,1)	826	4 (0,5)	0,49 [0,09; 2,64] p=0,3925	-0,00 [-0,01; 0,00]
							0,25 [0,03; 2,24] p=0,1775	-0,00 [-0,01; 0,00]
Klinisch relevante nicht schwere Blutung	840	25 (3,0)	811	34 (4,2)	826	19 (2,3)	1,29 [0,72; 2,33] p=0,3932	0,01 [-0,01; 0,02]
							1,82 [1,05; 3,18] p=0,0310	0,02 [0,00; 0,04]
Kombinationsendpunkt: Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung	840	27 (3,2)	811	35 (4,3)	826	22 (2,7)	1,20 [0,69; 2,10] p=0,5148	0,00 [-0,01; 0,02]
							1,62 [0,96; 2,73] p=0,0706	0,02 [-0,00; 0,03]



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

Endpunkt Studien	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	RD <sup>2</sup> [95%-KI]
Kleinere Blutung	840	75 (8,9)	811	98 (12,1)	826	58 (7,0)	1,26 [0,91; 1,75] p=0,1691	0,02 [-0,01; 0,04]
							1,70 [1,25; 2,31] p=0,0006	0,04 [0,02; 0,07]
Alle Blutungen	840	94 (11,2)	811	121 (14,9)	826	74 (9,0)	1,24 [0,93; 1,65] p=0,1466	0,02 [-0,01; 0,05]
							1,65 [1,26; 2,16] p=0,0003	0,05 [0,02; 0,08]
Unerwünschte Ereignisse (UE)	840	596 (71,0)	811	542 (66,8)	826	606 (73,4)	0,97 [0,91; 1,03]	-0,02 [-0,07; 0,02]
							0,91 [0,85; 0,97]	-0,07 [-0,11; -0,02]
Schwerwiegende UE (SUE)	840	112 (13,3)	811	107 (13,2)	826	158 (19,1)	0,70 [0,56; 0,87]	-0,06 [-0,09; -0,02]
							0,69 [0,55; 0,86]	-0,06 [-0,09; -0,02]

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

Endpunkt Studien	Apixaban 2,5 mg		Apixaban 5 mg		Placebo		Apixaban vs. Placebo <sup>1</sup>	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	RD <sup>2</sup> [95%-KI]
Therapieabbruch wegen UE	840	67 (8,0)	811	61 (7,5)	826	134 (16,2)	0,49 [0,37; 0,65]	-0,08 [-0,12; -0,05]
							0,46 [0,35; 0,62]	-0,09 [-0,12; -0,06]
Thrombozytopenie	840	0	811	0	826	0	n.b.	n.b.
							n.b.	n.b.
Akuter Myokardinfarkt	840	2 (0,2)	811	3 (0,4)	826	4 (0,5)	0,49 [0,09; 2,64]	-0,00 [-0,01; 0,00]
							0,77 [0,18; 3,38]	-0,00 [-0,01; 0,01]
Akuter Schlaganfall	840	1 (0,1)	811	1 (0,1)	826	5 (0,6)	0,20 [0,02; 1,70]	-0,00 [-0,01; 0,00]
							0,21 [0,02; 1,76]	-0,00 [-0,01; 0,00]

<sup>1</sup>Dargestellt sind die Effektmaße von Apixaban 2,5 mg vs. Placebo (obere Werte) und Apixaban 5 mg vs. Placebo (untere Werte).  
N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; KI = Konfidenzintervall; vs. = versus; n.b. = nicht bestimmbar.

## 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.

#### 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 (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Entfällt, da kein indirekter Vergleich herangezogen wird.

#### 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.*

Entfällt, da kein indirekter Vergleich herangezogen wird.

#### 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.

Tabelle 4-160: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>

##### 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.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-161: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	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.

Entfällt, da kein indirekter Vergleich herangezogen wird.

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

Tabelle 4-162: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-163: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Entfällt, da kein indirekter Vergleich herangezogen wird.

*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 4-164: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)

Entfällt, da kein indirekter Vergleich herangezogen wird.

*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 Eintreten 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.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Entfällt, da kein indirekter Vergleich herangezogen wird.

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.*

Entfällt, da kein indirekter Vergleich herangezogen wird.

### 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.

#### 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 (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen werden.

#### 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-F. 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-F.*

Tabelle 4-165: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen werden.

#### 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.

Tabelle 4-166: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.



Tabelle 4-167: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen werden.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **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.***

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen werden.

### 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.

#### 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 (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen werden.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*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.*

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen werden.

#### 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.*

Tabelle 4-168: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte 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.*

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen werden.

*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. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **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.***

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen werden.

#### **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.*

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen werden.

#### **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.*

Zur Beantwortung der Frage:

„Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen von Apixaban bei der Behandlung Erwachsener mit tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE gegenüber der Kombination einer Initial-Behandlung mit niedermolekularen Heparinen mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) in einem Zielbereich der International Normalized Ratio (INR) von 2,0 – 3,0?“

wurde eine relevante Studie im vorliegenden Dossier eingeschlossen und bewertet. Zusätzlich wurde anhand einer weiteren Studie, der medizinischen Nutzen von Apixaban für eine relevante Zielpopulation dargestellt, die nicht über die ZVT abgedeckt ist. Diese zusätzliche Datenlage wird zwar dargestellt, wird aber bei der Bemessung des Zusatznutzens von Apixaban gegenüber einer Kombination aus initialer Behandlung mit niedermolekularen Heparinen und einer parallel eingeleiteten Sekundär-Prophylaxe mit VKA nicht berücksichtigt.

##### Studiendesign:

Für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt eine hochwertige randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, triple-dummy, Phase III, Parallelgruppen Vergleichsstudie (RCT) des Evidenzgrads Ib (gemäß §5 Absatz 6 AMNutzenV (Bundesministerium für Gesundheit 2014)) mit einem großen Stichprobenumfang von insgesamt 5395 Patienten vor (AMPLIFY (CV185056) (Pfizer 2013a)). Die Studienpopulation setzt sich entsprechend der Zielpopulation aus erwachsenen Patienten zusammen, die nach einer erlittenen TVT oder LE eine Behandlung sowie eine Rezidivprophylaxe erhalten. Deshalb haben die Ergebnisse zur Darstellung des Zusatznutzens eine hohe Aussagekraft für die Zielpopulation von Apixaban. Nach einem einheitlichen Studienprotokoll wurden Patienten in 358 Zentren in 28 Ländern in die Studie aufgenommen. Die Studie war doppelblind und die Studienmedikation wurde mit einem triple-dummy-Design verabreicht, damit alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) bezüglich der Behandlung verblindet waren. Das INR-Monitoring war ebenfalls doppelt verblindet. Die Dosierung von Warfarin bzw. Warfarin-Placebo basierte auf der zentralen Überwachung des INR-Wertes von 2,0 - 3,0, der mit verschlüsselten Point-of-Care (POC)-Geräten gemessen wurde. Die Ergebnisse wurden durch das Messgerät an das

Studienpersonal übermittelt und vom Studienpersonal an ein zentrales IVRS weitergeleitet. Insgesamt besaß die Studie ein niedriges Verzerrungspotenzial. Die Qualität der AMPLIFY (CV185056) Studie ist hoch, da das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial niedrig einzuschätzen ist. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wurde für alle Endpunkte als niedrig eingestuft, da die Analysen gemäß dem ITT-Prinzip durchgeführt wurden. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die dargestellten Endpunkte sind patientenrelevant. Die Validität aller Endpunkte ist insgesamt als hoch einzuschätzen.

Ergänzend dazu liegt eine hochwertige randomisierte, placebokontrollierte Phase III Studie (RCT) (AMPLIFY-EXT (CV185057) (Pfizer 2013b)) des Evidenzgrads Ib (gemäß §5 Absatz 6 AMNutzV (Bundesministerium für Gesundheit 2014)) mit einem großen Stichprobenumfang von insgesamt 2482 Patienten für die Phase der verlängerten Sekundärprophylaxe vor.

Die AMPLIFY-EXT Studie untersucht, ob Patienten, deren Behandlung nach sechs bis zwölf Monaten abgeschlossen wurde – unter anderem aufgrund eines neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Profiles unter VKA – von einer Fortführung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit Apixaban profitieren. Da für diese Patienten bisher im therapeutischen Alltag keine weitere medikamentöse Behandlung indiziert ist, wird dieser Vergleich gegen Placebo als Substitut für „beobachtendes Abwarten“ geführt.

In dieser Studie wurde untersucht, ob eine verlängerte Sekundärprophylaxe mit Apixaban vorteilhaft war für Patienten mit gesicherter symptomatischer proximaler TVT oder symptomatischer LE, mit abgeschlossener sechs- bis zwölfmonatiger Antikoagulations-Standardtherapie oder abgeschlossener zugewiesener Behandlung aus der AMPLIFY (CV185056) Studie und ohne gesichertes symptomatisches Rezidiv nach VTE nach dem Eintreten des Indexereignisses. Nach einem einheitlichen Studienprotokoll wurden Patienten in 328 Zentren in 28 Ländern in die Studie aufgenommen. Die Studie war doppelblind und wurde mit einem double-dummy-Design durchgeführt, damit alle Studienbeteiligten (Patienten und Studienpersonal) bezüglich der Behandlung verblindet waren. Insgesamt kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die dargestellten Endpunkte sind patientenrelevant. Die Validität aller Endpunkte ist insgesamt als hoch einzuschätzen. Die AMPLIFY-EXT Studie wird bei der Beurteilung der Evidenzlage für Apixaban im Verhältnis zur ZVT nicht berücksichtigt.

Insgesamt ist die Aussagekraft der Nachweise aus dem direkten Vergleich für den Zusatznutzen von Apixaban unter Berücksichtigung des großen Studienumfangs, der sehr hohen Studienqualität, der validen patientenrelevanten Endpunkte sowie der Evidenzstufe Ib, als sehr hoch einzuschätzen. Dementsprechend wird die Evidenzlage als Beleg für einen Zusatznutzen gewertet, da ein hochwertiger, direkter Vergleich in einer sehr großen Studienpopulation vorliegt.

#### **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. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. 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.*

Die Zusammenführung der Ergebnisse auf Endpunktebene sowie die Beschreibung und Begründung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt in drei Schritten:

- (A) Methodik der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens
- (B) Tabellarische Übersicht der Ergebnisse aus Abschnitt 4.3.1
- (C) Zusammenschau der Ergebnisse und Beleg des Zusatznutzens

##### (A) Methodik der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Apixaban gegenüber der Kombination einer initialen Antikoagulation mit Enoxaparin und der parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe mit Warfarin basieren auf den gemäß AM-NutzenV festgelegten Kategorien. Zunächst wird die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand der

Kriterien der AM-NutzenV beschrieben, anschließend wird das Vorgehen zur Gewichtung der Endpunktkategorien dargestellt.

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Apixaban im Verhältnis zur ZVT wird nicht für einzelne Endpunkte durchgeführt, sondern erfolgt abschließend bei der Betrachtung der Zusammenschau. Dieses Vorgehen ergibt sich aus der nicht absolut zu bestimmenden Abgrenzung der verschiedenen Nutzenkategorien.

Der Wirksamkeit der Behandlung muss das Schadenspotenzial durch unerwünschte Ereignisse gegenübergestellt werden. Dabei ist sowohl zu berücksichtigen, in welchem Ausmaß unerwünschte Ereignisse auftraten, als auch wie belastend diese vom Patienten tatsächlich empfunden wurden.

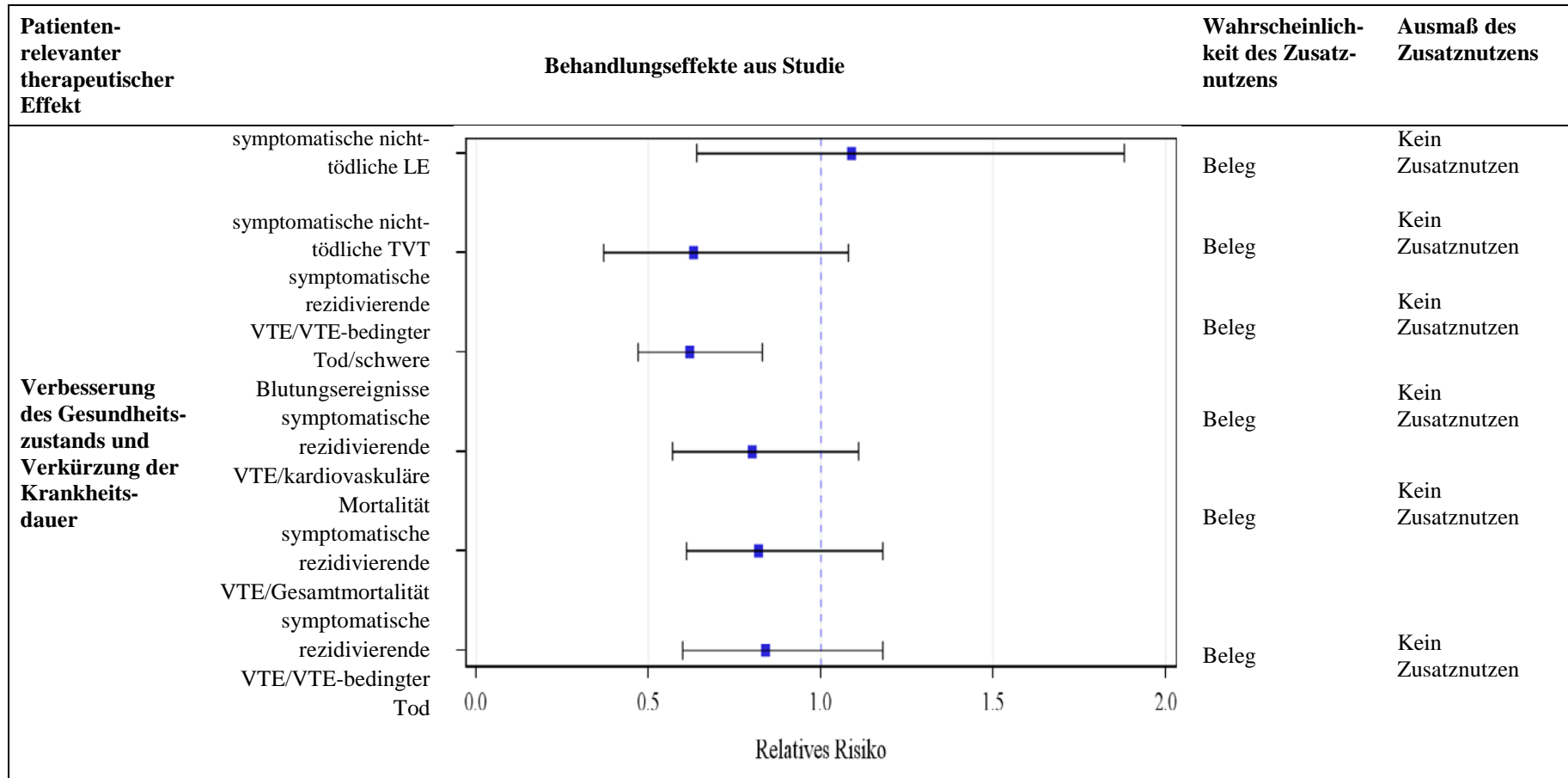
(B) Tabellarische Übersicht der Ergebnisse aus Abschnitt 4.3.1 und 4.3.2

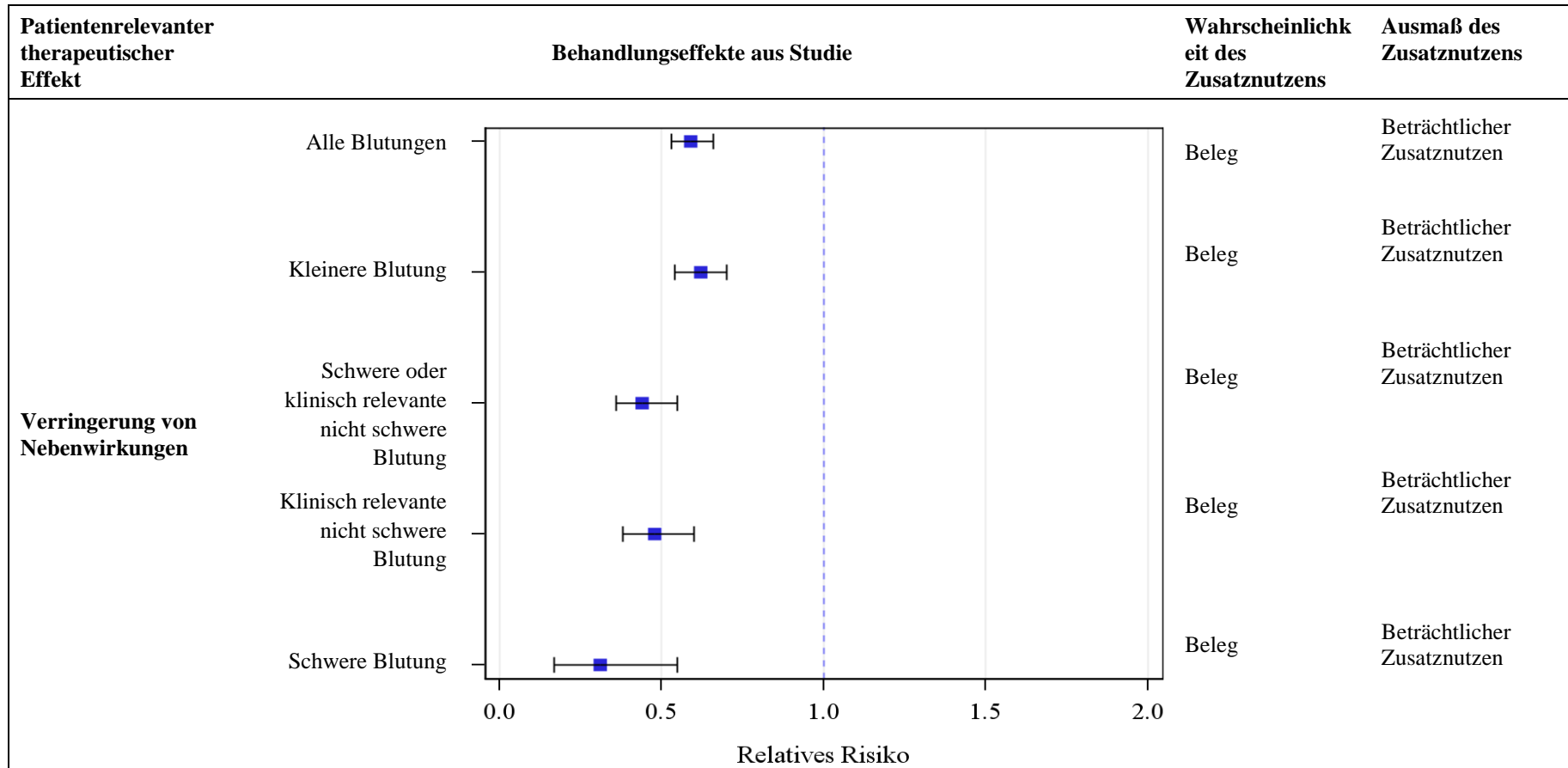
Die grafische und numerische Darstellung der Behandlungseffekte in der folgenden Tabelle und die damit einhergehenden Aussagen zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens beziehen sich auf den direkten Vergleich aus der Einzelstudie.

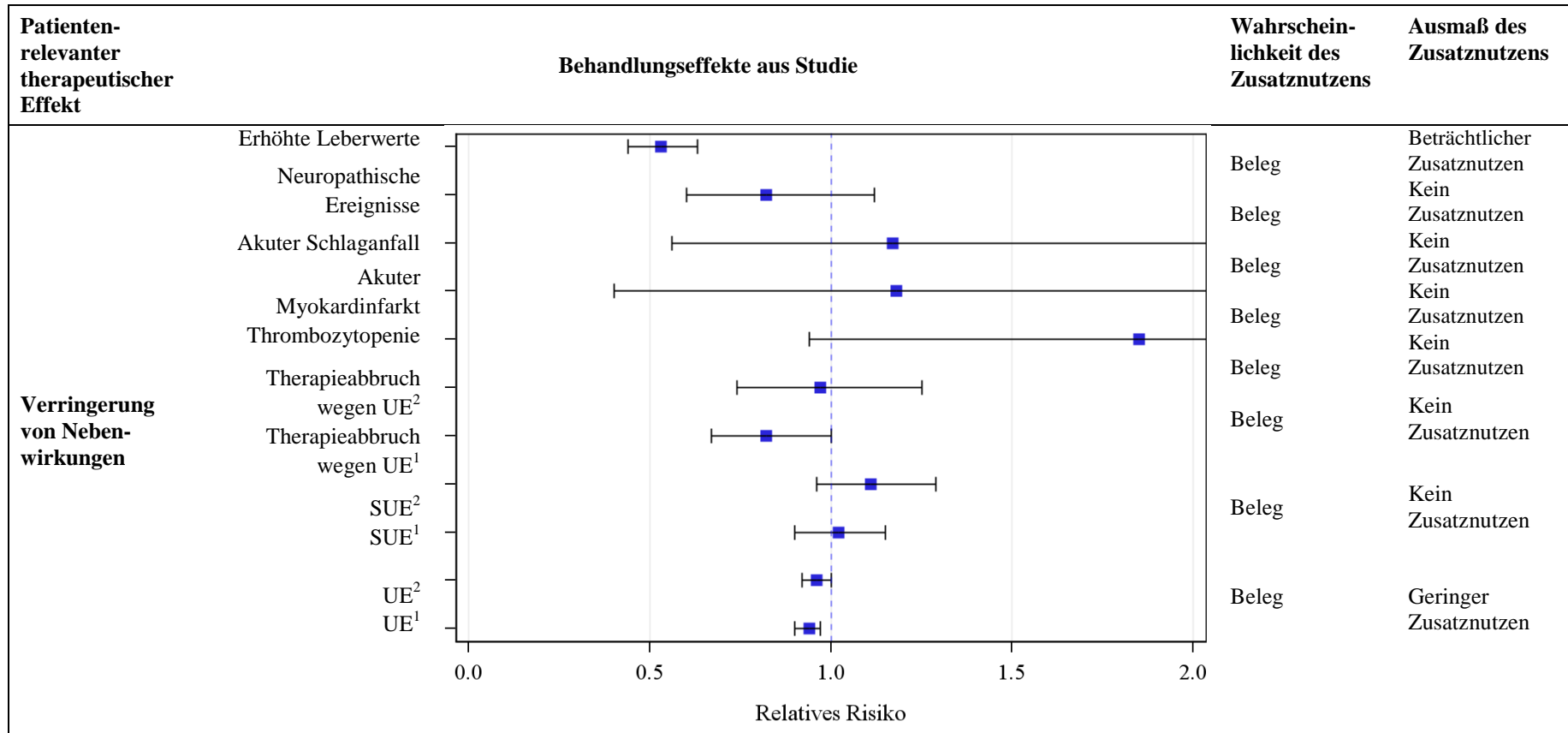
Tabelle 4-J: Übersicht der Ergebnisse zum Nachweis des Zusatznutzens von Apixaban

Patientenrelevanter therapeutischer Effekt	Behandlungseffekte aus Studie	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Ausmaß des Zusatznutzens
Verlängerung des Überlebens	VTE-bedingter Tod	Beleg	Kein Zusatznutzen
	Kardiovaskuläre Mortalität	Beleg	Kein Zusatznutzen
	Gesamtmortalität	Beleg	Kein Zusatznutzen









<sup>1</sup>Einschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte.

<sup>2</sup>Ausschließlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkt.

### (C) Zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse und Beleg des Zusatznutzens

Ziel der Antikoagulation bei erwachsenen Patienten mit gesicherter tiefer Venenthrombose (TVT) bzw. Lungenembolie (LE) ist die Behandlung der TVT und LE sowie die Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE. Zugleich ist es therapeutisches Ziel, das mit der Antikoagulation verbundene Risiko von Blutungskomplikationen so gering wie möglich zu halten. Die Erreichung dieser therapeutischen Ziele wurde für Apixaban in der methodisch hochwertigen AMPLIFY (CV185056) Studie im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geprüft. Die Vergleichstherapie entspricht der derzeitigen Standardtherapie gemäß Leitlinie (AWMF 2010) und der Festlegung des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014) mit einer Kombination aus NMH (Enoxaparin) in der initialen Phase und der parallel eingeleiteten Sekundärprophylaxe mit VKA (Warfarin).

#### Verlängerung des Überlebens

Insgesamt ist für das Mortalitätsrisiko bei der Behandlung mit Apixaban im Vergleich zur Behandlung mit Enoxaparin/Warfarin kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen. Dies gilt sowohl für die Gesamtmortalität als auch deren Teilbereiche kardiovaskuläre Mortalität und VTE-bedingter Tod: Gesamtmortalität: RR=0,79; 95% KI: [0,53; 1,19]; kardiovaskuläre Mortalität: RR=0,65; 95% KI: [0,34; 1,25]; VTE-bedingter Tod: RR=0,75; 95% KI: [0,36; 1,59].

Diese Ergebnisse zeigen, dass kein Zusatznutzen von Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin belegbar ist. Aus den Ergebnissen lässt sich allerdings auch keine Unterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zur ZVT ableiten.

#### Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer

Die zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse dieser Endpunktkategorie basiert auf den Ergebnissen für die Wirksamkeitsendpunkte, einschließlich deren Kombinationsendpunkte.

Die Messung der Erreichung dieser therapeutischen Ziele erfolgte in der AMPLIFY (CV185056) Studie unter anderem durch den primären Wirksamkeitsendpunkt „Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“.

Im Rahmen dieser Studie konnte für den sechsmonatigen Behandlungszeitraum unter Apixaban für die betroffenen Patienten für den patientenrelevanten Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“ eine statistisch signifikante Nicht-Unterlegenheit im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin nachgewiesen werden: RR=0,84; 95% KI: [0,60; 1,18]. Das bedeutet, Apixaban ist hinsichtlich dieses Kombinationsendpunkts mindestens vergleichbar mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin. Dieser Befund bestätigt sich auch für die entsprechend der Empfehlung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) (European Medicines Agency EMA 1999) durchgeführte

Auswertung dieses Endpunkts nach einem Zeitraum von neun Tagen. Für die weiteren Kombinationsendpunkte „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“ und „Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität“ sowie für die Endpunkte „Symptomatische nicht-tödliche TVT“ und „Symptomatische nicht-tödliche LE“ konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin nachgewiesen werden: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“: RR=0,82; 95% KI: [0,61; 1,08]; Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität“: RR=0,80; 95% KI: [0,57; 1,11]; Symptomatische nicht-tödliche TVT“: RR=0,63; 95% KI: [0,37; 1,08]; Symptomatische nicht-tödliche LE: RR=1,09; 95% KI: [0,64; 1,88]. In einer Kombination des primären Endpunkts mit dem Sicherheitsendpunkt „Schwere Blutung“ ergab sich für den Kombinationsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des Risikos (RR=0,62; 95% KI: [0,47; 0,83]).

In der Zusammenschau der Ergebnisse der oben genannten Wirksamkeitsendpunkte lässt sich kein Zusatznutzen von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin ableiten. Die Ergebnisse des Kombinationsendpunkts „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse“ werden bei der abschließenden, alle Kategorien des Zusatznutzen umfassenden Zusammenschau der Ergebnisse berücksichtigt, um eine Mehrfachzählung der Ergebnisse zu vermeiden.

#### Verbesserung der Lebensqualität

In der vorliegenden klinischen Studie liegen keine Daten zur Lebensqualität vor, so dass der Zusatznutzen von Apixaban bezüglich einer möglichen Verbesserung der Lebensqualität nicht bewertet werden kann.

#### Verringerung der Nebenwirkungen

Die zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse dieser Endpunktkategorie basiert auf den Sicherheitsendpunkten „Schwere Blutung“, „Klinisch relevante nicht schwere Blutung“, „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“, „Kleinere Blutung“, „Alle Blutungen“ sowie den „UE“, „SUE“, „Therapieabbruch wegen UE“ (jeweils nach Ausschluss der Ereignisse, die bereits als Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte betrachtet wurden), „Thrombozytopenie“, „Erhöhte Leberwerte“, „Neuropathische Ereignisse“, „Akuter Myokardinfarkt“ und „Akuter Schlaganfall“.

Apixaban zeigte ein um ca. 70%ige relative Risikoreduktion für „Schwere Blutung“ im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin, wobei eine statistisch hoch signifikante Überlegenheit von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin im Rahmen des hierarchischen Testens nachgewiesen werden konnte (RR=0,31; 95% KI: [0,17; 0,55]). Dieses Ergebnis zeigte sich konsistent für die ersten neun Behandlungstage sowie im

Zeitraum ab neun Tagen bis zum Ende des Behandlungszeitraums. Der Vorteil von Apixaban in Bezug auf ein geringeres Blutungsrisiko konnte für alle Blutungskomplikationen im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin nachgewiesen werden. Statistisch signifikante und klinisch relevante Verringerungen des Risikos wurden auch für „Klinisch relevante nicht schwere Blutung“ (RR=0,48; 95% KI: [0,38; 0,60]), „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“ (RR=0,44; 95% KI: [0,36; 0,55]), „Kleinere Blutung“ (RR=0,62; 95% KI: [0,54; 0,70]) und „Alle Blutungen“ (RR=0,59; 95% KI: [0,53; 0,66]) nachgewiesen, wobei dieses Ergebnis in den ersten neuen Tagen und im Zeitraum ab Tag zehn bis zum Ende des Behandlungszeitraums konsistent blieb. Dabei ist festzustellen, dass der Vorteil von Apixaban insbesondere bei den schwere Blutungsereignissen in der Tendenz größer war. Insgesamt lässt sich für die Blutungsereignisse ein **beträchtlicher** Zusatznutzen von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin ableiten.

Betrachtet man unerwünschte Ereignisse (einschließlich der bereits bei den Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten betrachtete Ereignisse) ist die Rate im Apixaban-Arm gegenüber dem Enoxaparin-Arm statistisch signifikant geringer: RR=0,96; 95% KI: [0,92; 1,00],  $p=0,0417$ . Für die Endpunkte Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse, SUE (ohne die bereits bei den Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten betrachtete Ereignisse), akuten Myokardinfarkt, akuten Schlaganfall und neuropatische Ereignisse konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und Enoxaparin/Warfarin festgestellt werden: unerwünschte Ereignisse (ohne die bereits bei den Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten betrachtete Ereignisse): RR=0,97; 95% KI: [0,75, 1,25]; SUE (ohne die bereits bei den Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten betrachtete Ereignisse): RR=1,11; 95% KI: [0,96; 1,29]; akuter Myokardinfarkt: RR=1,18; 95% KI: [0,40; 3,06]; akuter Schlaganfall: RR=1,17; 95% KI: [0,56; 2,46]; neuropatische Ereignisse: RR=0,82; 95% KI: [0,60; 1,12]. Im Hinblick auf Thrombozytopenie (RR=2,00; 95% KI: [1,03; 3,89]) scheint Apixaban der ZVT aus Enoxaparin/Warfarin unterlegen zu sein. Die Betrachtung der adjudizierten Thrombozytopenien allerdings - dieser Befund war a priori für eine Adjudizierung durch ein Expertengremium vorgesehen, um eine einheitliche Bewertung dieser Ereignisse sicherzustellen - bestätigt dieses Ergebnis nicht: RR=1,02; 95% KI: [0,14; 7,24]. Ein statistisch signifikant geringeres Risiko besteht unter Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin/Warfarin im Hinblick auf erhöhte Leberwerte: RR=0,53; 95% KI: [0,44; 0,63].

In der Zusammenschau der betrachteten Schadens- und Nutzensaspekte, besteht für die Behandlung von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin/Warfarin ein **beträchtlicher** Zusatznutzen im Hinblick auf die Verringerung von Nebenwirkungen.

### Zusammenfassung

Damit ergibt sich für Apixaban ein Beleg für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin auf Basis der Kategorie „Verringerung der Nebenwirkungen“. Aufgrund der ausreichenden Größe und der

besonderen methodischen Güte der AMPLIFY (CV185056) Studie ist die Ergebnissicherheit für den nachgewiesenen Zusatznutzen als **Beleg** anzusehen.

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nach den Kriterien der AM-NutzenV (Bundesministerium für Gesundheit 2014) als **beträchtlich** einzustufen, da eine im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird. Die Vermeidung von Blutungsereignissen ist von besonderer Bedeutung für Patienten mit einer TVT oder LE, da Blutungsereignisse eine wesentliche Limitation bei der langfristigen Behandlung mit VKA darstellen. Darüber hinaus stellen insbesondere schwere Blutungen eine entscheidende Beeinträchtigung für den Patienten dar, da diese per Definition entweder durch hohem Blutverlust (Abfall des Hämoglobin um  $>2\text{g/dl}$ ), die Notwendigkeit einer Transfusion (mehr als zwei Einheiten) oder einer Blutung an einer kritischen Lokalisation, wie intrakraniell, interspinal oder intrakardial, gekennzeichnet sind. Dieser beträchtliche Zusatznutzen erstreckt sich also auf eine für die Patientinnen und Patienten relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und die bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Im Einzelnen konnte für die Kategorie „*Verringerung von Nebenwirkungen*“ eine Zusatznutzennachweis von **beträchtlichem** Ausmaß dargestellt werden. Für die Kategorien „*Verlängerung des Überlebens*“ und „*Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer*“ konnte kein Zusatznutzen von Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin nachgewiesen werden. Im hierarchischen Test konnte belegt werden, dass Apixaban der ZVT Enoxaparin/Warfarin im primären Studienendpunkt nicht unterlegen ist. Die Kategorie „*Verbesserung der Lebensqualität*“ ist nicht besetzt, so dass für diesen Bereich keine Aussagen über den Zusatznutzen getroffen werden können. Der Kombinationendpunkt „*Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse*“, der die wesentlichsten Therapieziele der Behandlung einer TVT oder LE sowie einer Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE in sich vereinigt, belegt einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin. Insbesondere dieser Kombinationsendpunkt erscheint eine gute Abwägung von Nutzen und Schadensaspekten in der zugrundeliegenden Indikation zu erlauben.

Der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen besteht für alle Patienten, die aufgrund der Indikationsstellung einer Behandlung der TVT und LE sowie einer Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE 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 418 Interaktionstests (22 Endpunkte und je 19 Subgruppen) eine hohe Wahrscheinlichkeit für falsch positive Ergebnisse. Bereits bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ( $p = 0,05$ ) ist bei 418 Interaktionstest mit 21 falsch positiven Ergebnissen zu rechnen; bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 20% ( $p = 0,2$ ) ist bei 418 Interaktionstest sogar mit 84 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 Enoxaparin/Warfarin profitieren.

Für die Kombination des Endpunkts „Symptomatische nicht tödliche LE“ und dem Subgruppenmerkmal „BMI I“ liegt ein Beleg für eine Interaktion vor, die gleichzeitig mit einem erhöhtem Risiko unter Apixaban für die Subgruppenausprägung ( $\text{BMI} > 28 \text{ kg/m}^2$ ) einhergeht (RR: 3,62; 95%-KI [1,35; 9,72]). Eine zusätzliche Analyse, die sowohl die nicht-tödlichen als auch die tödlichen LEs einschließt ergab ein RR von 1,5407 mit 95% KI: [0,8077; 2,9388] für Apixaban in der Kategorie  $\text{BMI} > 28 \text{ kg/m}^2$ , womit der Unterschied von Apixaban im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin/Warfarin während der sechsmonatigen Therapie nicht signifikant ist. Unter Apixaban kam es also bei Patienten mit einem  $\text{BMI} > 28 \text{ kg/m}^2$  zu mehr nicht tödlichen LEs aber auch zu weniger tödlichen LEs als unter Enoxaparin/Warfarin. Eine medizinische Rationale konnte dafür nicht gefunden werden, so dass dies die Vermutung nahe legt, dass es sich dabei um einen Zufallsbefund handelt. Diese Sichtweise wird auch von der EMA in ihrer Bewertung der Ergebnisse der AMPLIFY Studie geteilt (European Medicines Agency (EMA) 2014).

Die gefundenen Unterschiede zwischen den Subgruppen werden aus diesem Grund ausschließlich zufällig angesehen und bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

Zusammenfassend ergeben sich folgende Aussagen zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Apixaban im Verhältnis zur ZVT Enoxaparin/Warfarin in der Behandlung der TVT und LE sowie der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen:

**Gesamte Zielpopulation: Beleg für einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**

Abschließend werden die Ergebnisse der AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie zusammengefasst, allerdings werden diese bei der Bemessung des Ausmaß des Zusatznutzens nicht weiter berücksichtigt. Die zusätzliche Betrachtung der AMPLIFY-EXT Studie ergab für eine Patientenpopulation, die nicht über die ZVT abgedeckt ist, folgende Ergebnisse:



Tabelle 4-169: Nutzen von Apixaban hinsichtlich aller patientenrelevanten Endpunkte (AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie)

Patientenrelevanter Endpunkt	Endpunktkategorie	Vorliegen des Nutzens
Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod	Mortalität, Morbidität	Apixaban weist einen Vorteil gegenüber Placebo auf
Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität	Mortalität, Morbidität	Apixaban weist einen Vorteil gegenüber Placebo auf
Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität	Mortalität, Morbidität	Apixaban weist einen Vorteil gegenüber Placebo auf
Gesamtmortalität	Mortalität	Apixaban unterscheidet sich nicht gegenüber Placebo <sup>3</sup>
Kardiovaskuläre Mortalität	Mortalität	Apixaban unterscheidet sich nicht gegenüber Placebo <sup>4</sup>
VTE-bedingter Tod	Mortalität	Apixaban unterscheidet sich nicht gegenüber Placebo
Symptomatische nicht-tödliche TVT	Morbidität	Apixaban weist einen Vorteil gegenüber Placebo auf
Symptomatische nicht-tödliche LE	Morbidität	Apixaban unterscheidet sich nicht gegenüber Placebo <sup>3</sup>
Schwere Blutung	Nebenwirkungen	Apixaban unterscheidet sich nicht gegenüber Placebo
Klinisch relevante nicht schwere Blutung	Nebenwirkungen	Apixaban unterscheidet sich nicht gegenüber Placebo <sup>2</sup>
Kombinationsendpunkt: Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung	Nebenwirkungen	Apixaban unterscheidet sich nicht gegenüber Placebo
Kleinere Blutung	Nebenwirkungen	Apixaban unterscheidet sich nicht gegenüber Placebo <sup>2</sup>
Alle Blutungen	Nebenwirkungen	Apixaban unterscheidet sich nicht gegenüber Placebo <sup>2</sup>
Unerwünschte Ereignisse (UE) <sup>1</sup>	Nebenwirkungen	Apixaban unterscheidet sich nicht gegenüber Placebo <sup>2</sup>
Schwerwiegende UE (SUE) <sup>1</sup>	Nebenwirkungen	Apixaban unterscheidet sich nicht gegenüber Placebo
Therapieabbruch wegen UE <sup>1</sup>	Nebenwirkungen	Apixaban unterscheidet sich nicht gegenüber Placebo

<sup>1</sup> Diese Endpunkte werden zusätzlich auch ohne die Kategorien an unerwünschten Wirkungen dargestellt, die bereits einzeln dargestellt wurden (z. B. Blutungen).

<sup>2</sup> Apixaban 5 mg zeigte ein statistisch signifikantes höheres Risiko als Placebo, wobei Apixaban 5 mg BID handelt es sich um eine für diese Therapiephase nicht zugelassene Dosierung.

<sup>3</sup> Ohne Imputation fehlender Werte wies Apixaban 5 mg einen Vorteil gegenüber Placebo vor.

<sup>4</sup> Ohne Imputation fehlender Werte wies Apixaban 2,5 mg einen Vorteil gegenüber Placebo vor.

VTE = venöse Thromboembolien, TVT = tiefe Venenthrombose, LE = Lungenembolie, UE = Unerwünschtes Ereignis, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Die placebokontrollierte AMPLIFY-EXT Studie (CV185057) wurde in einer Subpopulation der Zulassungspopulation durchgeführt, welche nicht über die ZVT abgedeckt ist. Gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit TVT und LE soll das individuelle Risiko-Nutzen-Verhältnis für jeden Patienten regelmäßig bestimmt werden, damit über die Fortführung der Therapie entschieden werden kann. Bei Behandlung mit VKA muss im Besonderen ein mögliches hohes Blutungsrisiko mit dem potentiellen Nutzen abgewogen werden. Die AMPLIFY-EXT Studie untersucht, ob Patienten, deren Behandlung nach sechs bis zwölf Monaten abgeschlossen wurde – unter anderem aufgrund eines neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Profiles unter VKA – von einer Fortführung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit Apixaban profitieren. Da für diese Patienten bisher im therapeutischen Alltag keine weitere medikamentöse Behandlung indiziert ist, wird dieser Vergleich gegen Placebo als Substitut für „beobachtendes Abwarten“ geführt.

In der AMPLIFY-EXT Studie konnte nachgewiesen werden, dass Patienten, deren Behandlung nach sechs bis zwölf Monaten abgeschlossen wurde - unter anderem aufgrund eines neutralen oder negativen Risiko-Nutzen-Profiles unter VKA - von einer Fortführung der prolongierten Sekundärprophylaxe mit Apixaban profitieren. Es konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Apixaban zu einer wesentlichen Reduktion von patientenrelevanten Ereignissen führt. Dies gilt insbesondere bei der Betrachtung der Kombinationsendpunkte „Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod“, „Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität“ und „Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität“, ohne dass sich das Verträglichkeitsprofil in Bezug auf das Auftreten von Blutungen wesentlich von Placebo unterscheidet.

Für die Bemessung des Zusatznutzens von Apixaban im Vergleich zur ZVT Enoxaparin/Warfarin sind diese Ergebnisse nicht anwendbar und werden daher nicht zur Festlegung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

#### **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 4-170: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen	beträchtlich

#### 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.*

Es werden keine indirekten Vergleiche vorgelegt.

##### 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.*

Es werden keine nichtrandomisierten vergleichenden Studien oder weitere Untersuchungen vorgelegt.

##### 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.*

Nicht zutreffend.

#### 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 2005<sup>22</sup>, Molenberghs 2010<sup>23</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende 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 2006<sup>24</sup>) 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 2006<sup>25</sup>) 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

<sup>22</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>23</sup> 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.

<sup>24</sup> Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>25</sup> Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

*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.*

Es wurden keine Surrogatparameter betrachtet.

#### 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 Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Studie	Studienregistereinträge	Studienberichte	Publikationen
AMPLIFY (CV185056)	clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2014e) ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014c) EU-CTR (EU Clinical Trials Register 2013a) PharmNet.Bund (PharmNet.Bund 2013a)	(Pfizer 2013a)	(Agnelli et al. 2013c)
<b>Studie zur prolongierten Sekundärprophylaxe (Subpopulation der Zulassungspopulation, welche nicht über die ZVT abgedeckt ist)</b>			
AMPLIFY-EXT (CV185057) <sup>a</sup>	clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2013c) ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014d) EU-CTR (EU Clinical Trials Register 2012a) PharmNet.Bund (PharmNet.Bund 2012a)	(Pfizer 2013b)	(Agnelli et al. 2013b)
a: Die AMPLIFY-EXT Studie wurde formal ausgeschlossen (Ausschlussgrund A3). Sie wird im Dossier dennoch deskriptiv dargestellt, da sie wertvolle Informationen über den Nutzen von Apixaban in einer Subpopulation der Zulassungspopulation, welche nicht über die ZVT abgedeckt ist, liefert. Für die Bestimmung des Zusatznutzens von Apixaban im Verhältnis zur ZVT bleibt sie unberücksichtigt.			

#### 4.7 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Agnelli G., Becattini C. und Franco L. 2013a. *New oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism*. Best Practice & Research Clinical 26 (2), S. 151–161.
2. Agnelli G., Buller H. R., Cohen A. T. et al. 2013b. *Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism*. The New England journal of medicine 368 (8), S. 699–708.

3. Agnelli G., Buller H. R., Cohen A. T. et al. 2013c. *Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism*. The New England journal of medicine 369 (9), S. 799–808.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010. *Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie.: AWMF-Leitlinie Nr. 065/002. S-2 Leitlinie (Version vom 01.06.2010)*. Verfügbar unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/065-002\\_S2\\_Diagnostik\\_und\\_Therapie\\_der\\_Venenthrombose\\_und\\_der\\_Lungenembolie\\_06-2010\\_2\\_.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002_S2_Diagnostik_und_Therapie_der_Venenthrombose_und_der_Lungenembolie_06-2010_2_.pdf), abgerufen am: 29.07.2014.
5. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014. *Fachinformation Coumadin® 5mg: (Stand April 2014)*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 24.07.2014.
6. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014a. *Fachinformation Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten: (Stand Juli 2014)*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/pdf/013064>, abgerufen am: 11.08.2014.
7. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH 2014b. *Fachinformation Eliquis® 5 mg Filmtabletten: (Stand Juli 2014)*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/pdf/014392>, abgerufen am: 11.08.2014.
8. Bundesministerium für Gesundheit 2012. *Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V): "GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192) geändert worden ist"*. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/gcp-v/gesamt.pdf>, abgerufen am: 29.07.2014.
9. Bundesministerium für Gesundheit 2014. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenV): "Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist"*. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>, abgerufen am: 29.07.2014.
10. Clinicaltrials.gov 2010a. *Studienregistereintrag CV185-010 (NCT00097357): BMS-562247 in Subjects Undergoing Elective Total Knee Replacement Surgery*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097357>, abgerufen am: 07.07.2014.
11. Clinicaltrials.gov 2010b. *Studienregistereintrag CV185-017 (NCT00252005): Oral Direct Factor Xa-inhibitor Apixaban in Patients With Acute Symptomatic Deep-vein Thrombosis-The Botticelli DVT Study*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00252005>, abgerufen am: 07.07.2014.
12. Clinicaltrials.gov 2010c. *Studienregistereintrag CV185-034 (NCT00371683): Study of Apixaban for the Prevention of Thrombosis-related Events Following Knee Replacement*

- Surgery*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00371683>, abgerufen am: 07.07.2014.
13. Clinicaltrials.gov 2012a. *Studienregistereintrag CV185-027 (NCT00320255): A Phase 2 Pilot Study of Apixaban for the Prevention of Thromboembolic Events in Patients With Advanced (Metastatic) Cancer*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00320255>, abgerufen am: 07.07.2014.
  14. Clinicaltrials.gov 2012b. *Studienregistereintrag CV185-079 (NCT01195727): Multiple-Dose Study Apixaban in Pediatric Subjects With an Indwelling Central Venous Catheter*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195727>, abgerufen am: 07.07.2014.
  15. Clinicaltrials.gov 2013a. *Studienregistereintrag CV185-030 (NCT00412984): Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00412984>, abgerufen am: 07.07.2014.
  16. Clinicaltrials.gov 2013b. *Studienregistereintrag CV185-048 (NCT00496769): A Phase III Study of Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00496769>, abgerufen am: 07.07.2014.
  17. Clinicaltrials.gov 2013c. *Studienregistereintrag CV185-057 (NCT00633893, EUDRACT: 2007-004953-27): Efficacy and Safety Study of Apixaban for Extended Treatment of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00633893>, abgerufen am: 07.07.2014.
  18. Clinicaltrials.gov 2013d. *Studienregistereintrag CV185-222 (NCT01885585): Eliquis Regulatory Post Marketing Surveillance (rPMS)*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01885585>, abgerufen am: 07.07.2014.
  19. Clinicaltrials.gov 2014a. *Studienregistereintrag B0661024/CV185160 (NCT01780987): A Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Apixaban In Japanese Acute Deep Vein Thrombosis (DVT) And Pulmonary Embolism (PE) Patients*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780987>, abgerufen am: 07.07.2014.
  20. Clinicaltrials.gov 2014b. *Studienregistereintrag CV185-035 (NCT00423319): Study of an Investigational Drug for the Prevention of Thrombosis-related Events Following Hip Replacement Surgery (ADVANCE-3)*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423319>, abgerufen am: 07.07.2014.
  21. Clinicaltrials.gov 2014c. *Studienregistereintrag CV185-036 (NCT00457002): Study of Apixaban for the Prevention of Thrombosis-related Events in Patients With Acute Medical Illness*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00457002>, abgerufen am: 07.07.2014.
  22. Clinicaltrials.gov 2014d. *Studienregistereintrag CV185-047 (NCT00452530, EUDRACT: 2006-006896-19): Study of an Investigational Drug for the Prevention of Thrombosis-related Events Following Knee Replacement Surgery*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00452530>, abgerufen am: 07.07.2014.

23. Clinicaltrials.gov 2014e. *Studienregistereintrag CV185-056 (NCT00643201, EUDRACT: 2007-007867-25): Efficacy and Safety Study of Apixaban for the Treatment of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism.* Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00643201>, abgerufen am: 07.07.2014.
24. Clinicaltrials.gov 2014f. *Studienregistereintrag CV185-118 (NCT01707394, EUDRACT: 2012-001581-15): Study to Evaluate a Single Dose of Apixaban in Pediatric Subjects at Risk for a Thrombotic Disorder.* Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707394>, abgerufen am: 07.07.2014.
25. Clinicaltrials.gov 2014g. *Studienregistereintrag CV185-158 (NCT01884337): Multi-center Study to Evaluate the Safety of Apixaban (BMS-562247) in Indian Subjects Undergoing Elective Total Knee Replacement or Total Hip Replacement Surgery.* Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01884337>, abgerufen am: 07.07.2014.
26. Clinicaltrials.gov 2014h. *Studienregistereintrag CV185-245 (NCT02048865, OHSN-20130563-01H): Apixaban for the Prevention of Venous Thromboembolism in Cancer Patients.* Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048865>, abgerufen am: 07.07.2014.
27. Clinicaltrials.gov 2014i. *Studienregistereintrag DCIC 1320 (NCT02066454, 2013-003190-99): Evaluation of the Use of Apixaban in Prevention of Thromboembolic Disease in Patients With Myeloma Treated With iMiDs.* Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02066454>, abgerufen am: 07.07.2014.
28. Clinicaltrials.gov 2014j. *Studienregistereintrag TVDAT-1.0 (NCT02080858): Triple vs. Dual Therapy.* Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02080858>, abgerufen am: 07.07.2014.
29. Crowther M. A. und Warkentin T. E. 2008. *Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents.* Blood 111 (10), S. 4871–4879.
30. EU Clinical Trials Register 2005. *Studienregistereintrag CV185-010 (EUDRACT: 2004-001128-19): A Phase 2 Randomized, Double Blinded (BMS-562247 and enoxaparin), Active-Controlled (enoxaparin and warfarin), Parallel-Arm, Dose Response Study of the Oral Factor Xa Inhibitor BMS-562247 in Subjec...* Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2004-001128-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001128-19), abgerufen am: 07.07.2014.
31. EU Clinical Trials Register 2007a. *Studienregistereintrag CV185-017 (EUDRACT: 2005-001388-71): A Phase 2 Randomized, Parallel-Arm Study of Oral Direct Factor Xa-Inhibitor Apixaban and Low Molecular Weight Heparin or Fondaparinux With A Vitamin K Antagonist In Subjects With Acute Symptomatic ...* Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2005-001388-71](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001388-71), abgerufen am: 07.07.2014.
32. EU Clinical Trials Register 2007b. *Studienregistereintrag CV185-036 (EUDRACT: 2006-003674-96): A Phase 3 Randomized, Double-blind, Parallel-group, Multi-center Study of*



*the Safety and Efficacy of Apixaban for Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Subjects During and Fo...* Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-003674-96](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003674-96), abgerufen am: 07.07.2014.

33. EU Clinical Trials Register 2007c. *Studienregistereintrag CV185-047 (EUDRACT: 2006-006896-19): A Phase 3, Randomized, Double-blind, Active-controlled (Enoxaparin 40 mg QD), Parallel-group, Multi-center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Apixaban in Subjects Undergoing Elective Tota...* Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-006896-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006896-19), abgerufen am: 07.07.2014.

34. EU Clinical Trials Register 2008a. *Studienregistereintrag CV185-023 (EUDRACT: 2005-004338-42): A Phase 2, Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel Arm, Dose Ranging Study to Evaluate Safety and Efficacy of Apixaban In Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. Revised Pr...* Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2005-004338-42](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004338-42), abgerufen am: 07.07.2014.

35. EU Clinical Trials Register 2008b. *Studienregistereintrag CV185-034 (NCT00371683, EUDRACT: 2006-002161-39): A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Active-Controlled (Enoxaparin), Parallel Group, Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral Apixaban in Subjects Undergoing Elective Total Kne...* Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-002161-39](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002161-39), abgerufen am: 07.07.2014.

36. EU Clinical Trials Register 2008c. *Studienregistereintrag CV185-048 (EUDRACT: 2007-001557-26): 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 ...* Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-001557-26](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001557-26), abgerufen am: 07.07.2014.

37. EU Clinical Trials Register 2009a. *Studienregistereintrag CV185-035 (EUDRACT: 2006-005351-14): A Phase 3, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group, Multi-center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Apixaban in Subjects Undergoing Elective Total Hip Replacement Surg...* Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-005351-14](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005351-14), abgerufen am: 07.07.2014.

38. EU Clinical Trials Register 2009b. *Studienregistereintrag CV185-068 (EUDRACT: 2008-008298-77): Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events - 2 A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Evaluation of the Safety and Efficacy of Apixaban In Subjects with a Recent Acute Coronary Syndrome.* Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-008298-77](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008298-77), abgerufen am: 07.07.2014.

39. EU Clinical Trials Register 2011. *Studienregistereintrag CV185-030 (NCT00412984, EUDRACT: 2006-002147-91): A Phase 3, Active (Warfarin) Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel Arm Study to Evaluate Efficacy and Safety of Apixaban in Preventing Stroke and Systemic Embolism in Subjects with Nonvalv...* Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-002147-91](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002147-91), abgerufen am: 07.07.2014.
40. EU Clinical Trials Register 2012a. *Studienregistereintrag CV185-057 (NCT00633893, EUDRACT: 2007-004953-27): A SAFETY AND EFFICACY TRIAL EVALUATING THE USE OF APIXABAN FOR THE EXTENDED TREATMENT OF DEEP VEIN THROMBOSIS AND PULMONARY EMBOLISM (Apixaban after the initial Management of PuLmonary embollsm an...* Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-004953-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004953-27), abgerufen am: 07.07.2014.
41. EU Clinical Trials Register 2012b. *Studienregistereintrag CV185-079 (EUDRACT: 2010-024597-19): Multiple-Dose Study Apixaban in Pediatric Subjects with an Indwelling Central Venous Catheter Revised Protocol 03, to incorporate Protocol amendments 1, 3 & 4.* Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-024597-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024597-19), abgerufen am: 07.07.2014.
42. EU Clinical Trials Register 2013a. *Studienregistereintrag CV185-056 (NCT00643201, EUDRACT: 2007-007867-25): A Safety and Efficacy Trial Evaluating the Use of Apixaban in the Treatment of Symptomatic Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Revised Protocol Number 02 incorporating Amendment(s) 04...* Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-007867-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007867-25), abgerufen am: 07.07.2014.
43. EU Clinical Trials Register 2013b. *Studienregistereintrag CV185-118 (NCT01707394, EUDRACT: 2012-001581-15): Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Apixaban in Pediatric Subjects at Risk for a Venous or Arterial Thrombotic Disorder.* Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-001581-15](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001581-15), abgerufen am: 07.07.2014.
44. EU Clinical Trials Register 2013c. *Studienregistereintrag CV185-220 (EUDRACT: 2013-000055-41): Assessment of an Education and Guidance programme for Eliquis Adherence in Non-Valvular Atrial Fibrillation (AEGEAN).* Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-000055-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000055-41), abgerufen am: 07.07.2014.
45. EU Clinical Trials Register 2013d. *Studienregistereintrag NO-AC/PAI (EUDRACT: 2013-000474-30): Antidotes that are potentially useful for reversal of new oral anticoagulants (NOACs) and new platelet inhibitors (NOPAIs).* Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-000474-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000474-30), abgerufen am: 07.07.2014.
46. European Medicines Agency (EMA) 1999. *Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of venous thromboembolic disease.* Verfügbar unter:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003365.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003365.pdf), abgerufen am: 29.07.2014.

47. European Medicines Agency (EMA) 2001. *Points to consider on Applications with 1. Meta-Analyses; 2. One Pivotal Study*. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003657.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf), abgerufen am: 29.07.2014.
48. European Medicines Agency (EMA) 2014. *CHMP group of variations including an extension of indication assessment report. Data on file*.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2013-B-129. Data on file*.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011. *Ticagrelor - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte - Jahr 2011 Nr. 96*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5/2011-01-01-D-001\\_Ticagrelor\\_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5/2011-01-01-D-001_Ticagrelor_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf), abgerufen am: 30.07.2014.
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013. *Allgemeine Methoden: Version 4.1 vom 28.11.2013*. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapiere/allgemeine\\_methoden.3020.html](https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapiere/allgemeine_methoden.3020.html), abgerufen am: 29.07.2014.
52. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012a. *Studienregistereintrag CV185-010 (NCT00097357, EUDRACT: 2004-001128-19): BMS-562247 in Subjects Undergoing Elective Total Knee Replacement Surgery*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00097357>, abgerufen am: 07.07.2014.
53. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012b. *Studienregistereintrag CV185-010 (NCT00097357, EUDRACT: 2004-001128-19): A Phase 2 Randomized, Double Blinded (BMS-562247 and enoxaparin), Active-Controlled (enoxaparin and warfarin), Parallel-Arm, Dose Response Study of the Oral Factor Xa Inhibitor BMS-562247 in Subjects Undergoing Elective Total Knee Replacement Surgery*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-001128-19-DK>, abgerufen am: 07.07.2014.
54. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012c. *Studienregistereintrag CV185-017 (NCT00252005, EUDRACT: 2005-001388-71): Oral Direct Factor Xa-inhibitor Apixaban in Patients With Acute Symptomatic Deep-vein Thrombosis-The Botticelli DVT Study*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00252005>, abgerufen am: 07.07.2014.
55. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012d. *Studienregistereintrag CV185-017 (NCT00252005, EUDRACT: 2005-001388-71): A Phase 2 Randomized, Parallel-Arm Study of Oral Direct Factor Xa-Inhibitor Apixaban and Low Molecular Weight Heparin or Fondaparinux With A Vitamin K Antagonist In Subjects With Acute*

- Symptomatic Deep-Vein Thrombosis. Revised Protocol 02, Incorporates Amendments 02, 04 and Administrative Letter dated 14-Apr-2006; + Pharmacogenetics Blood Sample Amendment version 01 dated 29-June-2005. - Botticelli. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-001388-71-SE>, abgerufen am: 07.07.2014.*
56. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012e. *Studienregistereintrag CV185-027 (NCT00320255): A Phase 2 Pilot Study of Apixaban for the Prevention of Thromboembolic Events in Patients With Advanced (Metastatic) Cancer. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00320255>, abgerufen am: 07.07.2014.*
57. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012f. *Studienregistereintrag CV185-034 (NCT00371683): Study of Apixaban for the Prevention of Thrombosis-related Events Following Knee Replacement Surgery. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00371683>, abgerufen am: 07.07.2014.*
58. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012g. *Studienregistereintrag CV185-035 (NCT00423319, EUDRACT: 2006-005351-14): A Phase 3, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group, Multi-center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Apixaban in Subjects Undergoing Elective Total Hip Replacement Surgery (The ADVANCE-3 study Apixaban Dosed Orally Versus Anti-Coagulation with Injectable Enoxaparin to Prevent Venous Thromboembolism) +Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 (Version 1.0 - dated 27-Nov-2006) Revised Protocol 02, incorporating Protocol Amendment 02 & 04 and Admin Letter 01 (Version 3.0, Dated 21-Jun-2007). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-005351-14-DE>, abgerufen am: 07.07.2014.*
59. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012h. *Studienregistereintrag CV185-036 (NCT00457002): Study of Apixaban for the Prevention of Thrombosis-related Events in Patients With Acute Medical Illness. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00457002>, abgerufen am: 07.07.2014.*
60. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012i. *Studienregistereintrag CV185-036 (NCT00457002, EUDRACT: 2006-003674-96): A Phase 3 Randomized, Double-blind, Parallel-group, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of Apixaban for Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Subjects During and Following Hospitalization. ADOPT: Apixaban Dosing to Optimize Protection from Thrombosis And Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 - Site Specific (Version 2.0, Date 27-Feb-2007) Revised Protocol 01 incorporating Amendment 02 and Admin Letter 01 (Version 5.0, date 25-Jan-2008) Revised protocol 02 incorporating amendment 04 version 7.0 dated 26-Feb-2009 - ADOPT. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-003674-96-BE>, abgerufen am: 07.07.2014.*

61. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012j. *Studienregistereintrag CV185-047 (NCT00452530, EUDRACT: 2006-006896-19): Study of an Investigational Drug for the Prevention of Thrombosis-related Events Following Knee Replacement Surgery*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00452530>, abgerufen am: 07.07.2014.
62. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012k. *Studienregistereintrag CV185071/B0661007 (NCT00914641): Bioavailability Study Comparing Modified Release To Immediate Release Apixaban Tablets In Healthy Volunteers*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00914641>, abgerufen am: 07.07.2014.
63. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013a. *Studienregistereintrag CV185-079 (NCT01195727): Multiple-Dose Study Apixaban in Pediatric Subjects With an Indwelling Central Venous Catheter*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01195727>, abgerufen am: 07.07.2014.
64. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013b. *Studienregistereintrag CV185-222 (NCT01885585): Eliquis Regulatory Post Marketing Surveillance (rPMS)*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01885585>, abgerufen am: 07.07.2014.
65. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014a. *Studienregistereintrag B0661024/CV185160 (NCT01780987): A Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Apixaban In Japanese Acute Deep Vein Thrombosis (DVT) And Pulmonary Embolism (PE) Patients*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01780987>, abgerufen am: 07.07.2014.
66. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014b. *Studienregistereintrag CV185-035 (NCT00423319): Study of an Investigational Drug for the Prevention of Thrombosis-related Events Following Hip Replacement Surgery*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00423319>, abgerufen am: 07.07.2014.
67. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014c. *Studienregistereintrag CV185-056 (NCT00643201, EUDRACT: 2007-007867-25): Efficacy and Safety Study of Apixaban for the Treatment of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00643201>, abgerufen am: 07.07.2014.
68. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014d. *Studienregistereintrag CV185-057 (NCT00633893, EUDRACT: 2007-004953-27): Efficacy and Safety Study of Apixaban for Extended Treatment of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00633893>, abgerufen am: 07.07.2014.

69. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014e. *Studienregistereintrag CV185-245 (NCT02048865, OHSN-20130563-01H): Apixaban for the Prevention of Venous Thromboembolism in Cancer Patients*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02048865>, abgerufen am: 07.07.2014.
70. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014f. *Studienregistereintrag CV185-292 (NCT02101112): Bioavailability of Apixaban Crushed Tablet*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02101112>, abgerufen am: 07.07.2014.
71. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014g. *Studienregistereintrag DCIC 1320 (NCT02066454, 2013-003190-99): Evaluation of the Use of Apixaban in Prevention of Thromboembolic Disease in Patients With Myeloma Treated With iMiDs*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02066454>, abgerufen am: 07.07.2014.
72. Kang N. und Sobieraj D. 2014. *Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism*. *Thrombosis Research* 133 (6), S. 1145–1151.
73. Pfizer 2013a. *Studienbericht der Studie AMPLIFY (CV185056 (B0661001)) A Safety and Efficacy Trial Evaluating the Use of Apixaban in the Treatment of Symptomatic Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism*. *Data on file*.
74. Pfizer 2013b. *Studienbericht der AMPLIFY-Extension-Studie (CV185057 (B0661002)) A Safety and Efficacy Trial Evaluating the Use of Apixaban for the Extended Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism*. *Data on file*.
75. Pfizer 2014. *Zusatzanalysen zur Studie AMPLIFY (CV185056)*. *Data on file*.
76. PharmNet.Bund 2008a. *Studienregistereintrag CV185-023 (EUDRACT: 2005-004338-42): A Phase 2, Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel Arm, Dose Ranging Study to Evaluate Safety and Efficacy of Apixaban In Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. Revised Protocol 01 incorporating Amendment 03 And Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 dated 17-Feb-2006 Revised Protocol 02 incorporating Amendment 04 and Admin. Letter 01*. Verfügbar unter: [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de), abgerufen am: 08.07.2014.
77. PharmNet.Bund 2008b. *Studienregistereintrag CV185-048 (EUDRACT: 2007-001557-26): 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 Effectiveness of Apixaban for Prevention of Embolic Stroke MRI Assessment+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 (Version 2.0 - dated 22-Jun-2007) and Administrative Letter pertaining to Amendment 01 dated 09-Jul-2007+ Effectiveness of Apixaban for Prevention of Embolic Stroke MRI Assessment Amendment Number 02 - Site Specific (Version 2.0 - dated 22-Jun-2007)+ Revised Protocol 03 incorporating Amendment 04, 06, 09 and Admin letter 02, 07, 08 and 09 -*. Verfügbar unter: [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de), abgerufen am: 08.07.2014.

78. PharmNet.Bund 2009a. *Studienregistereintrag CV185-035 (EUDRACT: 2006-005351-14): A Phase 3, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group, Multi-center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Apixaban in Subjects Undergoing Elective Total Hip Replacement Surgery (The ADVANCE-3 study Apixaban Dosed Orally Versus Anti-Coagulation with Injectable Enoxaparin to Prevent Venous Thromboembolism)+Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 (Version 1.0 - dated 27-Nov-2006)Revised Protocol 02, incorporating Protocol Amedment 02 & 04 and Admin Letter 01 (Version 3.0, Dated 21-Jun-2007)*. Verfügbar unter: [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de), abgerufen am: 08.07.2014.
79. PharmNet.Bund 2009b. *Studienregistereintrag CV185-047 (EUDRACT: 2006-006896-19): A Phase 3, Randomized, Double-blind, Active-controlled (Enoxaparin 40 mg QD),Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Apixabanin Subjects Undergoing Elective Total Knee Replacement Surgery. Revised Protocol 02: Incorporating Protocol Amendment 02 (v2.0, date 18-Apr-2007) and Protocol Amendment 04 (v2.0, date 05-May-2008).And Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 (v2.0, date 31-Jan-2007)And PK Substudy Protocol Amendment 03 - Site Specific (v1.0, date 29-Apr-2008). And Revised Prococol 03 Incorporating Protocol Amendment 05 (v1.0 dated 31-Oct-2008) and Admin Letter 02 (v2.0 dated 12-Jun-2008)*. Verfügbar unter: [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de), abgerufen am: 08.07.2014.
80. PharmNet.Bund 2010a. *Studienregistereintrag CV185-068 (EUDRACT: 2008-008298-77): Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events - 2A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Evaluation of the Safety and Efficacy of Apixaban In Subjects with a Recent Acute Coronary Syndrome+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific-Site (version 1.0, dated 17-Dec-08)*. Verfügbar unter: [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de), abgerufen am: 08.07.2014.
81. PharmNet.Bund 2010b. *Studienregistereintrag IVH06 (NCT00784134, EUDRACT: 2008-006916-39): Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage Phase III*. Verfügbar unter: [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de), abgerufen am: 08.07.2014.
82. PharmNet.Bund 2011a. *Studienregistereintrag CV185-030 (NCT00412984, EUDRACT: 2006-002147-91): A Phase 3, Active (Warfarin) Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel Arm Study to Evaluate Efficacy and Safety of Apixaban in Preventing Stroke and Systemic Embolism in Subjects with Nonvalvular Atrial Fibrillation + Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 1 - Site Specific, version 3.0, dated 04-Nov-2006Revised protocol 04 incorporating Amendments 02, 05, 07, 10 & 11 and administrative letters 02, 04, 05 & 08 -*. Verfügbar unter: [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de), abgerufen am: 08.07.2014.
83. PharmNet.Bund 2011b. *Studienregistereintrag CV185-036 (EUDRACT: 2006-003674-96): A Phase 3 Randomized, Double-blind, Parallel-group, Multi-center Study of the Safetyand Efficacy of Apixaban for Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Acutely IllMedical Subjects During and Following Hospitalization.ADOPT: Apixaban Dosing to Optimize Protection from ThrombosisAnd Pharmacogenetics Blood Sample Amendment*

- 01 - Site Specific (Version 2.0, Date 27-Feb-2007) Revised Protocol Number 01 incorporating Amendment 02 and Admin Letter 01 (Version 5.0, dated 25-Jan-2008) Protocol Amendment 03 dated 26-Feb-2009 Revised Protocol 02 incorporating Amendment 04 version 7.0 dated 26-Feb-2009. Verfügbar unter: [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de), abgerufen am: 08.07.2014.
84. PharmNet.Bund 2012a. Studienregistereintrag CV185-057 (NCT00633893, EUDRACT: 2007-004953-27): A Safety and Efficacy Trial Evaluating the Use of Apixaban for the Extended Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism (Apixaban after the initial Management of Pulmonary embolism and deep vein thrombosis with First-line therapy- EXTENDED treatment. The AMPLIFY-EXT study) Revised Protocol 03 (version 5.0 dated 18-Apr-2011) incorporating Amendment 05 (version 1.0 dated 18-Apr-2011)+ Protocol Amendment 01 (version 1.0 dated 21-Apr-08) Sitespecific - Molecular Profiling Supplement Samples For Pfizer's Exploratory Research Biobank -. Verfügbar unter: [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de), abgerufen am: 08.07.2014.
85. PharmNet.Bund 2012b. Studienregistereintrag ELN115727-351 (NCT00937352, EUDRACT: 2011-002133-20): A Phase 3 Extension, Multicenter, Double-Blind, Long Term Safety and Tolerability Treatment Trial of Bapineuzumab (AAB-001, ELN115727) in Subjects with Alzheimer's Disease Who Participated in Study ELN115727-301 or in Study ELN115727-302. Verfügbar unter: [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de), abgerufen am: 08.07.2014.
86. PharmNet.Bund 2013a. Studienregistereintrag CV185-056 (NCT00643201, EUDRACT: 2007-007867-25): A Safety and Efficacy Trial Evaluating the Use of Apixaban in the Treatment of Symptomatic Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Revised Protocol Number 02 incorporating Amendment(s) 04 and Administrative Letters 02, 03 and 04+ Protocol Amendment 01 (version 1.0 dated 21-Apr-08) Site-specific -Molecular Profiling Supplement Samples For Pfizer's Exploratory Research Biobank. Verfügbar unter: [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de), abgerufen am: 08.07.2014.
87. PharmNet.Bund 2013b. Studienregistereintrag CV185-220 (EUDRACT: 2013-000055-41): Assessment of an Education and Guidance programme for Eliquis Adherence in Non-Valvular Atrial Fibrillation (AEGEAN) Studienprotokoll CV185220: Prüfung eines Aufklärungs- und Schulungsprogramms zur Adhärenz (Therapietreue) von ELIQUIS bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern (AEGEAN). Verfügbar unter: [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de), abgerufen am: 08.07.2014.
88. PharmNet.Bund 2013c. Studienregistereintrag PLX 1204-01 (EUDRACT: 2011-004091-12): A Phase II, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Multinational, Placebo-Controlled, Parallel-Groups Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intramuscular Injections of Allogeneic PLX-PAD Cells for the Treatment of Subjects with Intermittent Claudication (IC). Verfügbar unter: [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de), abgerufen am: 08.07.2014.
89. PharmNet.Bund 2013d. Studienregistereintrag TROPICALACS (EUDRACT: 2013-001636-22): A prospective, randomized, parallel-group, open label, non-inferiority, multicenter trial of a 12 month vs. a short-term platelet function testing guided prasugrel



*therapy in acute coronary syndrome patients undergoing coronary stenting.* Verfügbar unter: [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de), abgerufen am: 08.07.2014.

90. PharmNet.Bund 2014a. *Studienregistereintrag ATACH-II (NCT01176565, EUDRACT: 2012-005668-87): Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH)-II: A Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial of Blood Pressure Reduction for Hypertension in Acute Intracerebral Hemorrhage.* Verfügbar unter: [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de), abgerufen am: 08.07.2014.
91. PharmNet.Bund 2014b. *Studienregistereintrag CTHC002 (EUDRACT: 2013-001657-28): Home Treatment of Patients with Low-Risk Pulmonary Embolism with the Oral Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban: Prospective Management Trial HoT-PE.* Verfügbar unter: [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de), abgerufen am: 08.07.2014.
92. Prandoni P., Barbar S., Vedovetto V. et al. 2013. *Treatment of venous thromboembolism: the single-drug approach.* *Clinical Practice* 10 (5), S. 607–613.
93. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013a. *Fachinformation Clexane® 60 mg/80 mg/100 mg: (Stand September 2013).* Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/007202>, abgerufen am: 16.07.2014.
94. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013b. *Fachinformation Clexane® multidose 100 mg/ml: (Stand September 2013).* Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 16.07.2014.
95. Schulman S. und Kearon C. 2005. *Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients.* *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH 3 (4), S. 692-4.
96. Thrombose Initiative e.V. 2008. *Venöse Thromboembolien (VTE).* Verfügbar unter: [http://www.thrombose-initiative.de/cms/upload/downloads/presse\\_downloads/Hintergrund\\_VTE\\_Laienpublikum.pdf](http://www.thrombose-initiative.de/cms/upload/downloads/presse_downloads/Hintergrund_VTE_Laienpublikum.pdf), abgerufen am: 30.07.2014.
97. Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes R. B. 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE.* *Journal of the Medical Library Association* : JMLA 94 (4), S. 451–455.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. 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. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>26</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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	5 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

<sup>26</sup> 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. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Literaturrecherche für: Apixaban RCT</b>		
Datenbankname	Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid OLDMEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.07.2014	
Zeitsegment	1946 bis zur Gegenwart	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (Wong et al. 2006) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp deep vein thrombosis/ or exp Venous Thrombosis/	44797
2	deep vein thrombos\$.af.	11288
3	exp Pulmonary Embolism/	31528
4	(lung embolism or pulmonary embolism).af.	40042
5	(VTE\$ or DVT\$).af.	12016
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	82929
7	exp Factor Xa/	4474
8	Apixaban.af.	893
9	Eliquis.af.	28
10	(BMS562247 or BMS-562247 or "BMS 562247").af.	5
11	503612-47-3.af.	0
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	5167
13	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	622539
14	6 and 12 and 13	166
15	remove duplicates from 14	162

<b>Literaturrecherche für: Apixaban RCT</b>		
Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.07.2014	
Zeitsegment	1988 bis Woche 27 2014	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (Wong et al. 2006) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp deep vein thrombosis/	36559
2	deep vein thrombos\$.af.	40622
3	exp lung embolism/	50441
4	(lung embolism or pulmonary embolism).af.	54615
5	(VTE\$ or DVT\$).af.	18889
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	84761
7	Apixaban.af. or exp apixaban/	2970
8	Eliquis.af.	198
9	(BMS562247 or BMS-562247 or "BMS 562247").af.	49
10	503612-47-3.af.	2472
11	7 or 8 or 9 or 10	2976
12	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1004399
13	6 and 11 and 12	378
14	remove duplicates from 13	373

<b>Literaturrecherche für: Apixaban RCT</b>		
Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.07.2014	
Zeitsegment	1991 bis Mai 2014	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Venous Thrombosis/	1853
2	Deep Vein Thrombos#s.af.	1919
3	Pulmonary Embolism/	674
4	(lung embolism or pulmonary embolism).af.	1570
5	VTE.af.	343
6	DVT.af.	874
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	4066
8	exp Factor Xa/	266
9	Apixaban.af.	85
10	Eliquis.af.	0
11	(BMS562247 or BMS-562247 or "BMS 562247").af.	0
12	503612-47-3.af.	0
13	8 or 9 or 10 or 11 or 12	334
14	7 and 13	87

<b>Literaturrecherche für: Apixaban RCT</b>		
Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.07.2014	
Zeitsegment	2005 bis Mai 2014	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	deep vein thrombos#s.af.	262
2	(pulmonary embolism or lung embolism).af.	284
3	(VTE\$ or DVT\$).af.	135
4	1 or 2 or 3	390
5	Apixaban.af.	17
6	Eliquis.af.	0
7	(BMS562247 or BMS-562247 or "BMS 562247").af.	0
8	503612-47-3.af.	0
9	5 or 6 or 7 or 8	17
10	4 and 9	14
11	limit 10 to full systematic reviews	9

#### **Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Es wurde keine Recherche nach RCT für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

#### **Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Es wurde keine Recherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

#### **Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Es wurde keine Recherche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.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. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.07.2014
<b>Suchstrategie</b>	( Apixaban OR Eliquis OR BMS562247 OR BMS-562247 OR "BMS 562247" OR 503612-47-3 ) [ALL-FIELDS] AND ( Venous Thrombosis OR Pulmonary Embolism ) [ALL-FIELDS]
<b>Link</b>	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/results?show_xprt=Y&amp;xprt=%28+Apixaban+OR+Eliquis+OR+BMS562247+OR+BMS-562247+OR+%22BMS+562247%22+OR+503612-47-3+%29+%5BALL-FIELDS%5D+AND+%28+Venous+Thrombosis+OR+Pulmonary+Embolism+%29+%5BALL-FIELDS%5D">http://clinicaltrials.gov/ct2/results?show_xprt=Y&amp;xprt=%28+Apixaban+OR+Eliquis+OR+BMS562247+OR+BMS-562247+OR+%22BMS+562247%22+OR+503612-47-3+%29+%5BALL-FIELDS%5D+AND+%28+Venous+Thrombosis+OR+Pulmonary+Embolism+%29+%5BALL-FIELDS%5D</a>
<b>Treffer</b>	19



<b>Studienregister</b>	ICTRP (WHO)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.07.2014
<b>Suchstrategie</b>	Apixaban AND Thrombosis OR Eliquis AND Thrombosis OR BMS562247 AND Thrombosis OR BMS-562247 AND Thrombosis OR BMS 562247 AND Thrombosis OR 503612-47-3 AND Thrombosis OR Apixaban AND pulmonary embolism OR Eliquis AND pulmonary embolism OR BMS562247 AND pulmonary embolism OR BMS-562247 AND pulmonary embolism OR "BMS 562247" AND pulmonary embolism OR 503612-47-3 AND pulmonary embolism
<b>Treffer</b>	71 Treffer zu 20 Studien

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.07.2014
<b>Suchstrategie</b>	Apixaban OR Eliquis OR BMS562247 OR BMS-562247 OR 503612-47-3 OR "BMS 562247"
<b>Link</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Apixaban+OR+eliquis+OR+BMS562247+OR+BMS-562247+OR+503612-47-3+OR+%22BMS+562247%22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Apixaban+OR+eliquis+OR+BMS562247+OR+BMS-562247+OR+503612-47-3+OR+%22BMS+562247%22</a>
<b>Treffer</b>	16

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.07.2014
<b>Suchstrategie</b>	?Apixaban? [Title] ODER ?Eliquis? [Title] ODER ?Apixaban? [active substance] ODER ?Apixaban? [Textfelder] ODER ?Eliquis? [Textfelder] ODER ?BMS?562247? [active substance] ODER ?503612-47-3? [CAS-number] ODER ?BMS?562247? [Title] ODER ?Eliquis? [product name/code]
<b>Treffer</b>	16

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Es wurde keine Recherche nach RCT für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Es wurde keine Recherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Es wurde keine Recherche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

### **Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### **Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

#	Referenz	Nicht erfüllter Einschlussgrund bzw. Ausschlussgrund
1	(Agnelli et al. 2013a)	A5
2	(Kang und Sobieraj 2014)	A5
3	(Prandoni et al. 2013)	A7

#### **Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Es wurde keine Recherche nach RCT für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

#### **Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Es wurde keine Recherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

#### **Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Es wurde keine Recherche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Studienbezeichnung	Referenz	Nicht erfüllter Einschlussgrund bzw. Ausschlussgrund
1	AMPLIFY-EXT CV185-057 NCT00633893 EUDRACT: 2007-004953-27	(Clinicaltrials.gov 2013c; EU Clinical Trials Register 2012a; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014d; PharmNet.Bund 2012a)	A3
2	CV185-010 NCT00097357 EUDRACT: 2004-001128-19	(Clinicaltrials.gov 2010a; EU Clinical Trials Register 2005, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012b, 2012a)	A1
3	CV185-017 NCT00252005 EUDRACT: 2005-001388-71	(Clinicaltrials.gov 2010b; EU Clinical Trials Register 2007a, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012c, 2012d)	A2, A3
4	CV185-023 NCT00313300 EUDRACT: 2005-004338-42	(EU Clinical Trials Register 2008a; PharmNet.Bund 2008a)	A1
5	CV185-027 NCT00320255	(Clinicaltrials.gov 2012a; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012e)	A1
6	CV185-030 NCT00412984 EUDRACT: 2006-002147-91	(Clinicaltrials.gov 2013a; EU Clinical Trials Register 2011; PharmNet.Bund 2011a)	A1
7	CV185-034 NCT00371683 EUDRACT: 2006-002161-39	(Clinicaltrials.gov 2010c; EU Clinical Trials Register 2008b; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012f)	A1
8	CV185-035 NCT00423319 EUDRACT: 2006-005351-14	(Clinicaltrials.gov 2014b; EU Clinical Trials Register 2009a; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012g, 2014b; PharmNet.Bund 2009a)	A1

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

#	Studienbezeichnung	Referenz	Nicht erfüllter Einschlussgrund bzw. Ausschlussgrund
9	CV185-036 NCT00457002 EUDRACT: 2006-003674-96	(Clinicaltrials.gov 2014c; EU Clinical Trials Register 2007b, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012h, 2012i; PharmNet.Bund 2011b)	A1
10	CV185-047 NCT00452530 EUDRACT: 2006-006896-19	(Clinicaltrials.gov 2014d; EU Clinical Trials Register 2007c; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012j; PharmNet.Bund 2009b)	A1
11	CV185-048 NCT00496769 EUDRACT: 2007-001557-26	(Clinicaltrials.gov 2013b; EU Clinical Trials Register 2008c; PharmNet.Bund 2008b)	A1
12	CV185-068 NCT00831441 EUDRACT: 2008-008298-77	(EU Clinical Trials Register 2009b; PharmNet.Bund 2010a)	A1
13	CV185071/B0661007 NCT00914641	(International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012k)	A1
14	CV185-079 NCT01195727 EUDRACT: 2010-024597-19	(Clinicaltrials.gov 2012b; EU Clinical Trials Register 2012b; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013a)	A1
15	CV185-118 NCT01707394, EUDRACT: 2012-001581-15	(Clinicaltrials.gov 2014f; EU Clinical Trials Register 2013b)	A1
16	CV185-158 NCT01884337	(Clinicaltrials.gov 2014g)	A1
17	CV185160/B0661024 NCT01780987	(Clinicaltrials.gov 2014a; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014a)	A3
18	CV185-220 NCT01884350 EUDRACT: 2013-000055-41	(EU Clinical Trials Register 2013c; PharmNet.Bund 2013b)	A1
19	CV185-222 NCT01885585	(Clinicaltrials.gov 2013d; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013b)	A1, A5
20	CV185-245 NCT02048865 OHSN-20130563-01H	(Clinicaltrials.gov 2014h; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014e)	A1
21	CV185-292 NCT02101112	(International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014f)	A1
22	ATACH-II NCT01176565 EUDRACT: 2012-005668-87	(PharmNet.Bund 2014a)	A1
23	CTHC002 EUDRACT: 2013-001657-28	(PharmNet.Bund 2014b)	A2

#	Studienbezeichnung	Referenz	Nicht erfüllter Einschlussgrund bzw. Ausschlussgrund
24	DCIC 1320 NCT02066454 2013-003190-99	(Clinicaltrials.gov 2014i; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014g)	A1
25	ELN115727-351 NCT00937352 EUDRACT: 2011-002133-20	(PharmNet.Bund 2012b)	A1, A2
26	IVH06 NCT00784134 EUDRACT: 2008-006916-39	(PharmNet.Bund 2010b)	A1
27	NO-AC/PAI EUDRACT: 2013-000474-30	(EU Clinical Trials Register 2013d)	A1
28	PLX 1204-01 EUDRACT: 2011-004091-12	(PharmNet.Bund 2013c)	A1, A2
29	TVDAT-1.0 NCT02080858	(Clinicaltrials.gov 2014j)	A1
30	TROPICALACS EUDRACT: 2013-001636-22	(PharmNet.Bund 2013d)	A1, A2

#### **Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Es wurde keine Recherche nach RCT für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

#### **Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Es wurde keine Recherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

#### **Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Es wurde keine Recherche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

**Anhang 4-E: 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 4-171 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 4-171 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-171 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AMPLIFY (CV185056)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Hauptziel:</u> Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit des oralen Gerinnungshemmers Apixaban bei der Behandlung von TVT und LE und zur Rezidivprophylaxe bei Zustand nach TVT und LE gegenüber einer Standardtherapie aus Enoxaparin/Warfarin bei Patienten mit akuter symptomatischer proximaler TVT oder akuter symptomatischer LE.</p> <p>Das primäre Ziel war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin für den primären Wirksamkeitsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod“ über einen Zeitraum von sechs Monaten.</p> <p><u>Hypothese:</u> Apixaban ist Enoxaparin/Warfarin beim primären Wirksamkeitsendpunkt nicht unterlegen.</p> <p><u>Sekundäre Ziele bei nachgewiesener Nicht-Unterlegenheit von Apixaban:</u> Nachweis der Überlegenheit von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin (INR-Zielbereich 2,0-3,0) bei denselben Patienten bei folgenden Endpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod</li> <li>• Schwere Blutung</li> <li>• Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung.</li> </ul> <p>Hierarchisches Testen und Hypothesen sind unter Item 12a beschrieben.</p> <p><u>Weitere sekundäre Ziele:</u> Vergleich zwischen Apixaban und Enoxaparin/Warfarin (INR-Zielbereich 2,0-3,0) bei denselben Patienten bei folgenden Endpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität</li> <li>• Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität</li> <li>• Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse</li> </ul> <p>Zusätzlich wurden die folgenden Sicherheitsendpunkte bei denselben Patienten untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kleinere Blutung</li> <li>• Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Klinisch relevante nicht schwere Blutung</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, Triple-dummy, parallele Phase III Studie bei Patienten mit akuter venöser Thromboembolie, in der Apixaban mit der konventionellen Therapie (subkutanen Enoxaparin, anschließende Behandlung mit Warfarin) über einen Zeitraum von sechs Monaten (definiert als 24 Wochen) verglichen wurde.</p> <p>Randomisierungsverhältnis: 1:1 für die Behandlungsgruppen Apixaban und Enoxaparin/Warfarin.</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Relevante Änderungen gemäß Protokoll-Amendment 4 vom 18.04.2011:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Duale Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie und/oder Aspirin &gt; 165 mg während der Studienbehandlung wurde verboten.</li> <li>Die Prozeduren für Patienten, die von der AMPLIFY (CV185056) Studie auf die AMPLIFY-EXT (CV185057) Studie übergangen, wurden eingeschlossen.</li> <li>Eine Endpunkt-Auswertung in der Follow-up Phase wurde eingeschlossen.</li> <li>Die Mindestanforderungen der lokalen Labortests wurden zur Qualifizierung der Randomisierung festgelegt.</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme.</li> <li>Patienten mit unproviziertem oder provoziertem Indexereignis, die zusätzlich einen oder mehrere Risikofaktoren für ein Rezidiv hatten (wie Krebs in der Vorgeschichte, aktiven Krebs, andauernder Immobilität, vorheriger LE oder proximaler TVT, prothrombotischem Genotypen in der Anamnese und/oder einer sonstigen Ursache für eine mindestens sechsmonatige Antikoagulationstherapie).</li> <li>Patienten mit akuter symptomatischer proximaler TVT mit Nachweis einer proximalen Thrombose, die zumindest die Vena poplitea oder eine proximalere Vene einbezog, dargestellt mittels: <ul style="list-style-type: none"> <li>Kompressionssonographie, inklusive Graustufen- oder Farbdopplersonographie, oder</li> <li>Phlebographie.</li> </ul> </li> <li>Patienten mit akuter symptomatischer LE mit Nachweis einer Thrombose, dargestellt als: <ul style="list-style-type: none"> <li>intraluminaler Füllungsdefekt in segmentalen oder proximaleren Ästen im Spiral-CT, oder</li> <li>intraluminaler Füllungsdefekt oder ein abrupter Verschluss von Gefäßen mit mehr als 2,5mm Durchmesser im Lungenangiogramm, oder</li> <li>Perfusionsdefekt von mindestens 75% eines Segments</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bei lokal erhaltener Ventilation im Lungen-Ventilations/-Perfusionsszintigramm.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männliche oder weibliche Patienten im Alter ab 18 Jahren</li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter mussten während der gesamten Studiendauer eine medizinisch akzeptierte Methode der Kontrazeption anwenden. Gebärfähige Frauen mussten innerhalb von 24 Stunden vor Einnahme der Studienmedikation einen negativen Schwangerschaftstest im Serum oder Urin zeigen.</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter, die keine akzeptable Verhütungsmethode nutzen wollten oder konnten.</li> <li>• Schwangere oder stillende Frauen.</li> <li>• Frauen mit positivem Schwangerschaftstest bei Studienbeginn oder vor Einnahme der Studienmedikation.</li> <li>• Patienten mit provoziertem Indexereignis (TVT oder LE mit oder ohne TVT) ohne begleitende Risikofaktoren für ein Rezidiv (z.B. Krebs in der Vorgeschichte, aktiven Krebs, andauernder Immobilität, vorheriger LE oder proximaler TVT, prothrombotischem Genotypen in der Anamnese und/oder einer sonstigen Ursache für eine mindestens sechsmonatige Antikoagulationstherapie).</li> <li>• Geplante Antikoagulation zur Behandlung der letzten TVT oder LE von weniger als sechs Monaten Dauer.</li> <li>• Thrombektomie, Implantation eines Vena-Cava-Filters oder (systemische) Thrombolyse zur Behandlung der aktuellen VTE-Episode.</li> <li>• aktive Blutung oder ein hohes Blutungsrisiko, die die Behandlung mit NMH und VKA ausschlossen.</li> <li>• Patienten mit einer Krebserkrankung, die für <math>\geq 6</math> Monate mit NMH behandelt wurden.</li> <li>• Patienten mit Kontraindikationen gemäß der lokalen Verschreibungsinformation von Enoxaparin oder Warfarin.</li> <li>• Patienten mit einer anderen Indikation als VTE zur Langzeitbehandlung mit VKA, z.B.: <ul style="list-style-type: none"> <li>- mechanische Herzklappe</li> <li>- Vorhofflimmern oder Vorhofflattern mit moderatem bis hohem Risiko für systemische Thromboembolien. Patienten mit Vorhofflimmern, das möglicherweise mit akuter LE assoziiert war, konnten eingeschlossen werden.</li> </ul> </li> <li>• Eintreten von schweren Blutungen zu bestimmten Zeitpunkten vor Randomisierung (z.B. ein Patient mit intrakraniellen Blutungen mindestens sechs Monate vor der Randomisierung wird ausgeschlossen).</li> <li>• Aktive und klinisch signifikante Lebererkrankung (z.B. hepatorenales Syndrom).</li> <li>• Lebenserwartung <math>&lt; 6</math> Monate.</li> <li>• Bakterielle Endokarditis.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unkontrollierte Hypertonie: systolischer Blutdruck &gt;-180 mm Hg oder diastolischer Blutdruck &gt;-100 mm Hg (Patienten mit vorübergehend stärkerem Anstieg des systolischen Blutdrucks im Zusammenhang mit akuter LE [oberer Grenzwert: 200 mm Hg] konnten eingeschlossen werden.).</li> <li>• Thrombozytenzahl &lt;100.000/mm<sup>3</sup>.</li> <li>• Hämoglobinspiegel &lt;9 g/dL.</li> <li>• Serumkreatininspiegel &gt;2.5 mg/dL [221 µmol/L].</li> <li>• Berechnete Kreatinin-Clearance &lt;25 mL/min.</li> <li>• ALT oder AST von mehr als dem Zweifachen der oberen Grenze des Normalwertes.</li> <li>• Gesamtbilirubinwert von mehr als dem 1.5-Fachen der oberen Grenze des Normalwertes (sofern keine alternative auslösende Ursache vorlag, z. B. Gilbert-Syndrom).</li> <li>• Heparininduzierte Thrombozytopenie.</li> <li>• Allergische Reaktion auf UFH, NMH, Fondaparinux oder VKA.</li> <li>• Behandlung der TVT oder LE mit mehr als zwei Dosen von Fondaparinux oder eines NMH, das 1x täglich zu dosieren ist, oder mehr als 3 Dosen eines NMH, das 2x täglich zu dosieren ist, oder kontinuierliche Infusion eines UFH über mehr als 36 Stunden vor der ersten Gabe der Studienmedikation; und/oder</li> <li>• Behandlung der TVT oder LE mit mehr als zwei Dosen eines oralen VKA vor der ersten Gabe der Studienmedikation.</li> <li>• Behandlung mit Apixaban in einer früheren klinischen Studie.</li> <li>• Patienten, die bei Randomisierung eine Dosis von Acetylsalicylsäure &gt;165 mg täglich benötigten.</li> <li>• Patienten, die bei Randomisierung eine duale Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie (z.B. Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel oder Ticlopidin) benötigten. Davon ausgenommen waren Patienten, die vor der Randomisierung von einer dualen Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie auf eine Monotherapie gewechselt hatten.</li> <li>• Strafgefangene oder Patienten, die unfreiwillig inhaftiert waren.</li> <li>• Patienten, die zwangsweise zur Behandlung einer psychiatrischen oder physischen Erkrankung (z.B. Infektionserkrankung) eingewiesen waren.</li> <li>• Gleichzeitige Einnahme oder Einnahme eines Prüfpräparates innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Davon ausgenommen waren zugelassene Medikamente in einer zugelassenen Indikation, z.B. Prüfung eines neuen Dosierungsschemas einer zugelassenen Indikation.</li> <li>• Eine beliebige Situation, die den Patienten nach Meinung des Untersuchers einem inakzeptablen Risiko durch die</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienteilnahme aussetzte; oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeder andere medizinische, soziale, logistische oder psychologische Grund, der, nach Ansicht des Untersuchers, eine erfolgreiche Studiendurchführung verhindern könnte.</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p><u>Studienorganisation:</u> Sponsoren der Studie waren Bristol-Myers Squibb (BMS), verantwortlich für regulative Aspekte und Studienüberwachung, sowie Pfizer, Inc., verantwortlich für die operative Abwicklung.</p> <p><u>Ort der Studiendurchführung:</u> Die Studie wurde in 358 Zentren in 28 Ländern in Asien/Pazifischer Raum, Europa/Mittlerer Osten/Afrika, Latein- und Nordamerika durchgeführt.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Die Studienmedikation bestand aus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Warfarin 2mg Tabletten,</li> <li>• Placebo Tabletten zu Warfarin0</li> <li>• Enoxaparin 100 mg/mL, 150 mg/mL Lösung</li> <li>• Placebo Lösung zu Enoxaparin</li> <li>• Apixaban 5 mgTabletten</li> <li>• Placebo Tabletten zu Apixaban</li> </ul> <p>Die Patienten wurden nach einem 1:1 Randomschema einer von zwei Behandlungsgruppen zugeteilt:</p> <p>Apixaban (Gruppe 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban Tabletten à 5 mg, oral, 10 mg BID für sieben Tage, gefolgt von 5 mg BID bis zum Ende der sechs Monate.</li> <li>• Placebo Tabletten zu Warfarin, oral, nach Schein-INR von 2.0-3.0, über sechs Monate.</li> <li>• Placebo Lösung zu Enoxaparin, subkutan, alle 12 Stunden bis Schein-INR <math>\geq 2</math>, über <math>\geq 5</math> Tage;</li> </ul> <p>Enoxaparin/Warfarin (Gruppe 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo Tabletten zu Apixaban, oral, BID über sechs Monate.</li> <li>• Warfarin Tabletten à 2mg, oral, Dosis nach Ziel-INR von 2.0-3.0, über sechs Monate.</li> <li>• Enoxaparin Lösung à 1mg/kg, subkutan, alle 12 Stunden bis INR <math>\geq 2</math>, über <math>\geq 5</math> Tage.</li> </ul> <p>Das Patientenscreening erfolgte <math>\leq 48</math> Stunden vor der Randomisierung (Baseline, Tag1). Während der sechsmonatigen Doppelblindphase erfolgten insgesamt sieben Patientenscreening, und zwar nach zwei, vier, acht, 12, 16, 20 und 24 Wochen. An die Doppelblindphase schloss sich eine 30-tägige Nachbeobachtungsphase an.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																						
		Die Studie war im triple-dummy-Design konzipiert, so dass die Placebomedikation ein identisches Aussehen wie das zugehörige Verum aufwies.																						
<b>6</b>	Zielkriterien																							
<b>6a</b>	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>Die folgenden Untersuchungszeitpunkte waren im Prüfplan definiert (Der Studienabschluss zum Ende der 30-tägigen Nachbeobachtungsphase konnte als Visite oder Telefonkontakt durchgeführt werden.):</p> <table border="1" data-bbox="639 600 1394 1240"> <thead> <tr> <th data-bbox="639 600 759 680">Nr. der Visite</th> <th data-bbox="759 600 1394 680">Zeitpunkt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="639 680 759 736">1</td> <td data-bbox="759 680 1394 736">≤ 48 Stunden vor Randomisierung (Screening)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="639 736 759 792">2</td> <td data-bbox="759 736 1394 792">Tag 1 (Baseline)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="639 792 759 848">3</td> <td data-bbox="759 792 1394 848">Woche 2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="639 848 759 904">4</td> <td data-bbox="759 848 1394 904">Woche 4</td> </tr> <tr> <td data-bbox="639 904 759 960">5</td> <td data-bbox="759 904 1394 960">Woche 8</td> </tr> <tr> <td data-bbox="639 960 759 1016">6</td> <td data-bbox="759 960 1394 1016">Woche 12</td> </tr> <tr> <td data-bbox="639 1016 759 1072">7</td> <td data-bbox="759 1016 1394 1072">Woche 16</td> </tr> <tr> <td data-bbox="639 1072 759 1128">8</td> <td data-bbox="759 1072 1394 1128">Woche 20</td> </tr> <tr> <td data-bbox="639 1128 759 1184">9</td> <td data-bbox="759 1128 1394 1184">Woche 24 (Ende der Therapie)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="639 1184 759 1240">10</td> <td data-bbox="759 1184 1394 1240">+30 Tage nach Woche 24 (Nachbeobachtungsphase)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Erfassung der Endpunkte erfolgte bei jeder Visite ab Studienwoche 2.</p> <p><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u></p> <ul data-bbox="687 1451 1378 1570" style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz einer adjudizierten Kombination aus symptomatischer rezidivierender VTE (inklusive nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingtem Tod während der sechsmonatigen Therapie.</li> </ul> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> Zeit zwischen Randomisierung und erstem Eintreten folgender bestätigter Ereignisse während dem geplanten Behandlungszeitraums (bei allen randomisierten Patienten):</p> <ul data-bbox="687 1760 1350 1998" style="list-style-type: none"> <li>• Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität</li> <li>• Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität</li> <li>• Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod oder schwere Blutungsereignisse</li> </ul>	Nr. der Visite	Zeitpunkt	1	≤ 48 Stunden vor Randomisierung (Screening)	2	Tag 1 (Baseline)	3	Woche 2	4	Woche 4	5	Woche 8	6	Woche 12	7	Woche 16	8	Woche 20	9	Woche 24 (Ende der Therapie)	10	+30 Tage nach Woche 24 (Nachbeobachtungsphase)
Nr. der Visite	Zeitpunkt																							
1	≤ 48 Stunden vor Randomisierung (Screening)																							
2	Tag 1 (Baseline)																							
3	Woche 2																							
4	Woche 4																							
5	Woche 8																							
6	Woche 12																							
7	Woche 16																							
8	Woche 20																							
9	Woche 24 (Ende der Therapie)																							
10	+30 Tage nach Woche 24 (Nachbeobachtungsphase)																							

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatische nicht-tödliche TVT</li> <li>• Symptomatische nicht-tödliche LE</li> <li>• VTE-bedingter Tod</li> <li>• Kardiovaskuläre Mortalität</li> <li>• Gesamtmortalität</li> </ul> <p><u>Primärer Sicherheitsendpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz der adjudizierten schweren Blutung während der sechsmonatigen Therapie. (Definition der schweren Blutung in Anlehnung an die Definition der „International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)“).</li> </ul> <p><u>Sekundäre Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung</li> <li>• Kleinere Blutung</li> <li>• Klinisch relevante nicht schwere Blutung</li> <li>• Alle Blutungen (inklusive schwere Blutung, klinisch relevante nicht schwere Blutung oder kleinere Blutung)</li> </ul> <p><u>Weitere Sicherheitsparameter:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse (UE)</li> <li>• Schwerwiegende UE</li> <li>• Therapieabbruch wegen UE</li> <li>• Thrombozytopenie</li> <li>• Erhöhte Leberwerte</li> <li>• Neuropathische Ereignisse</li> <li>• Akuter Myokardinfarkt</li> <li>• Akuter Schlaganfall</li> </ul> <p><u>Optimierung der Ergebnisqualität:</u></p> <p>Die Optimierung der Ergebnisqualität wurde durch diverse Maßnahmen unterstützt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einweisung des Studienpersonals in die Studienanforderungen, z B. im Hinblick auf die Qualität der erhobenen Daten, während eines Prüfertreffens oder im Zentrum durch Pfizer oder einen von Pfizer beauftragten Stellvertreter.</li> <li>• Regelmäßiges (Routine) Monitoring im Studienzentrum durch Pfizer oder einen von Pfizer beauftragten Stellvertreter.</li> <li>• Audits zur Qualitätssicherung in 87 Zentren durch Pfizer .</li> <li>• Interdisziplinäre Komitees mit externen Experten: Steering Committee und Datenüberwachungs-Komitee (DMC), zur Gewährleistung der Sicherheit der Studienpatienten sowie der Datenintegrität.</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach	Nicht relevant.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlbestimmung basiert auf dem primären Ziel der Studie, dem Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin beim primären Wirksamkeitsendpunkt „Symptomatische, rezidivierende VTE (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingter Tod“.</p> <p>Unter der Annahme, dass bei 3% der Patienten in der Enoxaparin/Warfarin-Gruppe im Laufe der sechsmonatigen Behandlung eine nicht-tödliche VTE oder ein VTE-induzierter Tod eintreten, hätte eine Fallzahl von 4094 Patienten in der ITT-Population eine Power von 90%, um Nicht-Unterlegenheit von Apixaban aufzudecken.</p> <p>Um eine vergleichbare Power auch für die PP-Population abzubilden, wurde die Fallzahl, ausgehend von einer erwarteten Abbruchrate von 15%, auf 4816 Patienten (2408 pro Gruppe) erhöht.</p> <p>Nach Randomisierung von 80% der Patienten wurde die Fallzahl nach einer vom Steering Committee unter verblindeten Bedingungen durchgeführten Inzidenzprüfung des primären Wirksamkeitsendpunktes auf ein Maximum von 5400 Patienten angehoben.</p> <p>Hierzu waren folgende Hypothesen zu testen:  <math>H_{0RR}: Pa/Pe \geq 1,8</math> vs. <math>H_{aRR}: Pa/Pe &lt; 1,8</math>  <math>H_{0\Delta}: Pa-Pe \geq 0,035</math> vs. <math>H_{a\Delta}: Pa-Pe &lt; 0,035</math>,  wobei Pa und Pe den jeweiligen Anteil der Patienten mit dem primären Wirksamkeitsendpunkt im Apixaban- und Enoxaparin/Warfarin-Therapiearm darstellen.</p> <p>Die Unterlegenheitsgrenze von 1,8 des RR wurde so bestimmt, dass angenommen werden konnte, dass 3% der Patienten in der Enoxaparin/Warfarin-Gruppe eine VTE (inklusive nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder VTE-bedingten Tod während der sechsmonatigen Therapie erleiden. Dieser Grenzwert wurde gemäß der Meinung der klinischen Experten sowie der Untersucher und nach der Forderung der Gesundheitsbehörde definiert.</p> <p>Die Unterlegenheitsgrenze von 0,035 der RD wurde so bestimmt, dass angenommen werden konnte, dass das erwartete Risiko im Apixaban-Arm niedriger als das erwartete Risiko (z.B. &gt; 4,5%) im Enoxaparin/Warfarin-Arm ist.</p> <p>Neben der Vorgabe der Unterlegenheitsgrenze mit 1,8 des RR und 0,035 der RD wurde das Signifikanzniveau des einseitigen Tests mit <math>\alpha = 0,025</math> zur Fallzahlbestimmung festgelegt.</p> <p>Unter den oben beschriebenen Bedingungen wurde eine Fallzahl von 4094 Patienten anhand der Methode von Farrington-Manning mit einer Power von 90% kalkuliert, um die Nicht-Unterlegenheit von</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin im Bezug auf den primären Wirksamkeitsendpunkt zu erreichen.</p> <p>Diese Fallzahl bietet die Power für die primäre ITT-Auswertung. Für die zweite Per-Protocol-Analyse wurde die Fallzahl jedoch auf 4816 (2408 pro Gruppe) adjustiert, um den frühen Therapieabbruch und die Beendigung aller weiteren geplanten Therapiebesuche bis sechs Monate nach der Randomisierung von annähernd 15% der Patienten zu berücksichtigen.</p> <p>Nachdem 80% der Patienten randomisiert wurden, traf das Steering Committee nach dem Review der blinden Gesamtrate (<i>blinded aggregate rate</i>) des primären Wirksamkeitsendpunkts die Entscheidung, die Stichprobengröße auf 5400 zu erhöhen, welche auch der maximalen Fallzahl entspricht.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen zur Wirksamkeit geplant oder durchgeführt.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungslisten wurden mit Hilfe eines computerbasierten Zufallszahlengenerators erstellt; dabei wurde nach Art der Ausgangserkrankung stratifiziert.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Stratifizierte Randomisierung nach Ausgangserkrankung</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. symptomatische proximale TVT allein oder</li> <li>2. symptomatische LE mit oder ohne TVT</li> </ol> <p>Das Verhältnis der randomisierten Patienten mit TVT oder LE sollte bei etwa 2:1 liegen.</p>
<b>9</b>	<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>Die Randomisierung der Patienten in eine der beiden Behandlungsgruppen (1:1 Verhältnis) erfolgte an Tag 1 (Baseline) telefonisch über ein zentrales interaktives Sprachdialogsystem (engl. Interactive Voice Response System, IVRS).</p> <p>Die Zuteilung der Medikationsnummern an Tag 1 sowie im weiteren Studienverlauf erfolgte ebenfalls über das IVRS. Fortlaufend nummerierte Medikationskits wurden vom Sponsor bereitgestellt.</p> <p>Die Studienmedikamente mit aktivem Wirkstoff unterschieden sich im Aussehen nicht vom zugehörigen Placebo.</p> <p>Die Randomisierungslisten wurden zentral aufbewahrt, so dass kein Untersucher die Behandlungszuteilung seiner Patienten kannte und die Geheimhaltung gewährleistet war.</p>
<b>10</b>	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die</p>	<p>Die Randomisierungslisten wurden von Pfizer, Inc., generiert und aufbewahrt.</p> <p>Nach erfolgreich verlaufener Screening Visite wurden die Patienten vom Untersucher oder einem Mitarbeiter über das IVRS für die</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Studienteilnahme registriert. Dabei wurde jedem Patienten durch das IVRS eine spezifische fünfstellige Identifikations-Nummer (ab 00001 fortlaufend) zugeteilt.  Die Zuteilung der Patienten zu einer der beiden Behandlungsgruppen erfolgte ebenfalls mittels IVRS bei der Visite an Tag 1 (Baseline).
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Verblindung von Patienten, Studienpersonal, Mitarbeitern des Sponsors sowie aller involvierten Komitees war gewährleistet (siehe auch Abschnitte 9 und 10): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identisches Aussehen von Verum- und zugehöriger Placebomedikation</li> <li>• Möglichkeit der Entblindung nur im Notfall über das IVRS</li> <li>• Verblindetes INR-Monitoring wie folgt: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gebrauch eines Messgerätes zur patientennahen Labordiagnostik (engl. point-of-care, POC) mit verschlüsseltem Code</li> <li>2. Nach Blutentnahme Übermittlung eines verschlüsselten, kodierten Ergebnisses durch das Messgerät an das Studienpersonal</li> <li>3. Weiterleitung des kodierten Ergebnisses vom Studienpersonal an ein zentrales IVRS</li> <li>4. Entschlüsselung des Codes durch das IVRS</li> <li>5. Übermittlung der aktuellen INR von Patienten aus der (Enoxaparin)/Warfarin-Gruppe bzw. einer Schein-INR von Patienten aus der Apixaban-Gruppe durch das IVRS an das Studienpersonal (Die Schein-INRs basierten auf einem vordefinierten computergestützten Algorithmus.)</li> </ol> </li> </ul>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Hierarchisches Testen:</u> Die drei Hauptzielkriterien, primärer Wirksamkeitsendpunkt, primärer Sicherheitsendpunkt und erster sekundärer Sicherheitsendpunkt wurden im Rahmen einer hierarchischen Strategie getestet: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nicht-Unterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin beim primären Wirksamkeitsendpunkt (Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod) wurde mit einem einseitigen Test zum Signifikanzniveau <math>\alpha = 0,025</math> getestet.</li> <li>2. Wenn Nicht-Unterlegenheit von Apixaban beim primären Wirksamkeitsendpunkt nicht nachgewiesen war, wurde kein weiterer Test durchgeführt. Bei Nachweis der Nicht-Unterlegenheit sowohl mit dem relativen Risiko (RR) als auch mit der Risikodifferenz (RD) wurde die Überlegenheit</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin für den primären Sicherheitsendpunkt (schwere Blutung) mit einem zweiseitigen Test zum Signifikanzniveau <math>\alpha = 0,05</math> getestet.</p> <p>3. Wenn Überlegenheit von Apixaban beim primären Sicherheitsendpunkt nicht nachgewiesen war, wurde kein weiterer Test durchgeführt. Bei Nachweis der Überlegenheit von Apixaban wurde die Überlegenheit von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin beim primären Wirksamkeitsendpunkt (Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod) mit einem zweiseitigen Test zum Signifikanzniveau <math>\alpha = 0,05</math> getestet.</p> <p>4. Wenn Überlegenheit von Apixaban beim primären Wirksamkeitsendpunkt nicht nachgewiesen war, wurde kein weiterer Test durchgeführt. Bei Nachweis der Überlegenheit von Apixaban wurde die Überlegenheit von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin beim sekundären Sicherheitsendpunkt (schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung) mit einem zweiseitigen Test zum Signifikanzniveau <math>\alpha = 0,05</math> getestet.</p> <p><u>Test auf Nicht-Unterlegenheit:</u></p> <p>Zur Bewertung des primären Wirksamkeitsendpunkts wurden alle randomisierten Patienten ohne fehlende Daten der primären Zielgröße berücksichtigt (gemäß dem ITT-Prinzip).</p> <p><u>Zeitraumen:</u> Ab Randomisierung bis zum Ende der ursprünglich geplanten Behandlungsdauer, unabhängig davon, ob die Patienten das Studienmedikament bekommen haben (gemäß dem ITT-Prinzip). Keine Imputation wurde für die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts geplant, weil nur die randomisierten Patienten ohne fehlende Daten berücksichtigt wurden. Wenn das Ereignis des primären Wirksamkeitsendpunkts in oder nach der 22. Woche der geplanten Behandlungsdauer nicht auftrat, wurde angenommen, dass die Daten für den primären Wirksamkeitsendpunkt bei dem Patienten fehlten.</p> <p>Mithilfe des Yanagawa, Tango und Hiejima (YTH) Tests wurde Nicht-Unterlegenheit von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin einseitig getestet. Das geschätzte RR mit dem zugehörigen 95%-KI wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode, die nach dem Indexereignis (TVT oder LE mit oder ohne TVT) stratifiziert wurde, berechnet. Das 95%-KI der RD wurde mittels der <i>inverse variance</i> Methode berechnet, vorlag, andernfalls wurde das 95%-KI der RD mittels der <i>harmonic means</i> Methode berechnet.</p> <p><u>Hypothesen</u> der Tests auf Nicht-Unterlegenheit von Apixaban:</p> <p><math>H_{0RR}: Pa/Pe \geq 1,8</math> vs. <math>H_{aRR}: Pa/Pe &lt; 1,8</math>  <math>H_{0\Delta}: Pa-Pe \geq 0,035</math> vs. <math>H_{a\Delta}: Pa-Pe &lt; 0,035</math>,</p> <p>wobei Pa und Pe den jeweiligen Anteil der Patienten mit dem primären Wirksamkeitsendpunkt im Apixaban- und Enoxaparin/Warfarin-Therapiearm darstellen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Test auf Überlegenheit:</u> Bei Nachweis der Nicht-Unterlegenheit erfolgte Tests auf Überlegenheit von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin:</p> <p><math>H_0: RR \geq 1</math> vs. <math>H_a: RR &lt; 1</math>, wobei RR das relative Risiko von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin darstellt.</p> <p>Überlegenheit von Apixaban im Verhältnis zu Enoxaparin/Warfarin wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test getestet, der nach dem Indexereignis (TVT oder LE mit oder ohne TVT) stratifiziert wurde. Das geschätzte RR, zusammen mit dem 95%-KI wurde berechnet. Das 95%-KI der RD wurde mittels der <i>inverse variance</i> Methode berechnet, wenn mindestens ein interessierendes Ereignis per Therapiearm vorlag, andernfalls wurde das 95%-KI der RD mittels der <i>harmonic means</i> Methode berechnet.</p> <p>Ein logistisches Modell wurde zur Untersuchung der Interaktion zwischen der Behandlung und der gruppierenden Variablen erstellt, das Terme für Behandlung, Subgruppe und deren Interaktion einschloss. Dazu wurde der Chi-Quadrat-Test nach Wald auf Interaktion im logistischen Modell verwendet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für den primären Wirksamkeitsendpunkt (Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod) sowie den primären Sicherheitsendpunkt (schwere Blutung) wurden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indexereignis</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Alter</li> <li>• Ausmaß Nierenfunktionseinschränkung (gemäß berechneter Kreatinin-Clearance)</li> <li>• Body Mass Index (BMI)</li> <li>• Gewicht</li> <li>• Ethnie</li> <li>• Volkszugehörigkeit</li> <li>• Geographische Region</li> <li>• Gebrechlichkeit</li> <li>• Aktiver Krebs</li> <li>• Ausmaß der Zeit im therapeutischen Bereich von INR 2,0 – 3,0</li> <li>• Alter, Gewicht und Serum-Kreatin-Kriterien (Alter <math>\geq 75</math> Jahre oder Gewicht <math>\leq 50</math> kg oder Kreatinin-Clearance <math>\leq 50</math> ml/min)</li> <li>• Anatomisches Ausmaß der LE</li> <li>• Anatomisches Ausmaß der TVT</li> <li>• VTE Merkmal</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	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) Apixaban: N=2691 Enoxaparin/Warfarin: N=2704 b) Apixaban: N=2676 Enoxaparin/Warfarin: N=2689 c) Apixaban: N=2609 Enoxaparin/Warfarin: N=2635
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Apixaban:</u> Tod: N=20 (0,7%) Unerwünschtes Ereignis: N=150 (5,6%) Patientenwunsch abzubrechen: N=49 (1,8%) Lost to Follow-up: N=14 (0,5%) Unzureichende Compliance/Non-Compliance: N=20 (0,7%) Schwangerschaft: N=3 (0,1%) Studienkriterien nicht bzw. nicht länger erfüllt: N=13 (0,5%) Administrativer Grund seitens des Sponsors: N=1 (< 0,1%) Andere Gründe: N=107 (4,0%)  <u>Enoxaparin/Warfarin:</u> Tod: N=26 (1,0%) Unerwünschtes Ereignis: N=182 (6,7%) Patientenwunsch abzubrechen: N=49 (1,8%) Lost to Follow-up: N=14 (0,5%) Unzureichende Compliance/Non-Compliance: N=23 (0,9%) Schwangerschaft: N=2 (< 0,1%) Studienkriterien nicht bzw. nicht länger erfüllt: N=9 (0,3%) Administrativer Grund seitens des Sponsors: N=1 (< 0,1%) Andere Gründe: N=107 (4,0%)
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns: 27-Aug-2008 Datum des Studienabschlusses: 12-Mar-2013
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet	Die Studie wurde wie geplant beendet.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	wurde	
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

Quelle: (Pfizer 2013a)

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

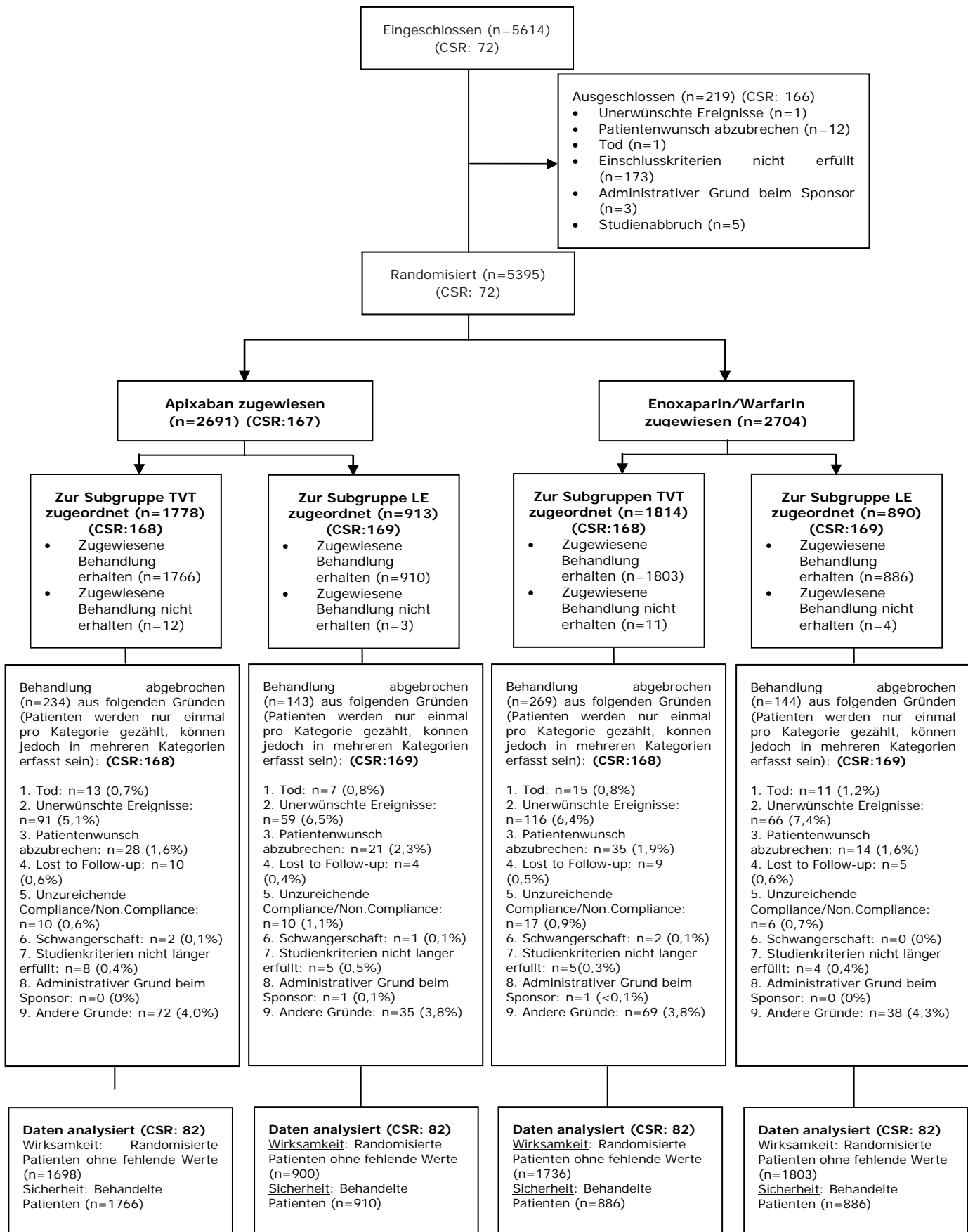


Tabelle 4-172 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AMPLIFY-EXT (CV185057)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Ziel:</u> Überprüfung der Sicherheit, Wirksamkeit und therapeutischen Dosierungsspanne des oralen Gerinnungshemmers Apixaban bei Patienten zur verlängerten Therapie der tiefen Venenthrombose bzw. zur Rezidivprophylaxe bei Zustand nach venöser Thrombose/Lungenembolie über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten.</p> <p><u>Fragestellung:</u> Ist die verlängerte Therapie mit Apixaban vorteilhaft für Patienten, die</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. objektiv dokumentierte symptomatische proximale tiefe Venenthrombose oder der Lungenembolie haben;</li> <li>2. eine sechs- bis zwölfmonatige Therapie mit Antikoagulation zur Behandlung der tiefen Venenthrombose oder der Lungenembolie abgeschlossen haben;</li> <li>3. kein objektiv dokumentiertes symptomatisches Rezidiv der venösen Thromboembolie nach dem Bezugsereignis haben?</li> </ol> <p><u>Hypothese:</u> Überlegenheit von mindestens einer Dosierung von Apixaban gegenüber Placebo zur verlängerten Therapie der tiefen Venenthrombose bzw. zur Rezidivprophylaxe bei Zustand nach Thrombose/Lungenembolie über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Phase III, randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte parallel Gruppenstudie bei Patienten mit venöser Thromboembolie, in der zwei Dosierungen von Apixaban mit einer Placebogruppe über den Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten verglichen wurden.</p> <p>Randomisierungsverhältnis: 1:1:1 für die Behandlung mit Apixaban 2,5 mg PO BID und Placebo Apixaban 5 mg PO BID 2 x täglich, Placebo Apixaban 2,5 mg PO BID und Apixaban 5 mg PO BID 2 x täglich oder Placebo Apixaban 2,5 mg PO BID und Placebo Apixaban 5 mg PO BID 2 x täglich über 12 Monate.</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung einer Zielgröße während der Follow-up Untersuchung</li> <li>• Patienten, die an der Studie CV185056 (AMPLIFY) teilgenommen und die Studienbehandlung</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>abgeschlossen haben</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die zwischen dem Eintreten des Bezugsereignisses und der Randomisierung einen oralen direkten Faktor-Xa oder Thrombininhibitor eingenommen haben</li> <li>• Doppelte Thrombozytenaggregationstherapien und/oder eine Aspirindosis von &gt; 165 mg während der Studienmedikation</li> <li>• Auswertung der Begleitmedikation beim Screening oder Baseline wurde entfernt</li> </ul> <p><u>Methodik:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Bezugsereignis wurde als einziges Kriterium zur Stratifizierung verwendet</li> <li>• Lediglich die Hauptanalyse der Sensitivität (durch SAP) wurde durchgeführt</li> <li>• Das Konfidenzintervall der Ereignisrate wurde mithilfe des Wald KI dargestellt, statt durch das vom SAP bestimmte Agresti-Coull KI</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schriftliche Einverständniserklärung zur freiwilligen Studienteilnahme</li> <li>• Patienten deren Bezugsereignis entweder unprovoked oder provoked ist mit dem Risiko des Rezidivs wie beschrieben auf der Kontrollliste der Auswahl</li> <li>• Patienten mit objektiv dokumentierten Ereignissen von symptomatischer proximaler tiefer Venenthrombose oder symptomatischer Lungenembolie</li> <li>• Abgeschlossene ca. sechs- bis zwölfmonatige Standardtherapie mit Antikoagulation oder abgeschlossene zugewiesene Behandlung aus der CV185056 (AMPLIFY) Studie zur Behandlung der tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie</li> <li>• Kein objektiv dokumentiertes symptomatisches Rezidiv einer venösen Thromboembolie nach dem Eintreten des Bezugsereignisses</li> <li>• Patienten müssen vor der Randomisierung eine dokumentierte INR von <math>\leq 2</math> nachweisen, welche innerhalb von ca. sieben Tagen der letzten Dosis der Initialtherapie aufgetreten ist</li> <li>• Patienten, die in der CV185056 (AMPLIFY) Studie mit einer Therapie behandelt wurden, müssen vor der Randomisierung eine dokumentierte blinde INR von <math>\leq 2</math> nachgewiesen haben</li> <li>• Männlich oder weiblich, mind. 18 Jahre oder älter.</li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter mussten zustimmen, nicht schwanger zu werden und eine adäquate Kontrazeption während der Studienteilnahme anzuwenden</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die vor der Randomisierung von der dualen antithrombozytären Therapie auf die Monotherapie übergehen</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Methoden zur Empfängnisverhütung benutzen</li> <li>• Schwangere oder stillende Frauen</li> <li>• Frauen mit positivem Schwangerschaftstest bei Registrierung oder vor der Verwaltung des Prüfpräparates</li> <li>• Patienten mit provozierter tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie, ohne einen dauernden, wie auf der Kontrollliste der Auswahl beschriebenen Risikofaktor des Rezidivs</li> <li>• Patienten mit mehr als zwölfmonatiger Antikoagulation, welche für die letzte tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie geplant wurde</li> <li>• Patienten mit einer Indikation für die langfristige Behandlung mit VKA (z.B. Vorhofflimmern oder Vorhofflattern mit einem mittelmäßigen bis hohen Risiko der systemischen Thromboembolie)</li> <li>• Patienten mit einer Krebserkrankung und die über eine unbestimmte Zeit hinweg mit einer Antikoagulations-Therapie behandelt wurden</li> <li>• Eintreten von schweren Blutungen zu bestimmten Zeitpunkten ab der Randomisierung (z.B. ein Patient, der intrakraniellen Blutungen nach sechs Monaten ab der Randomisierung aufweist, wird ausgeschlossen)</li> <li>• Patienten mit aktiver und klinisch signifikanter Lebererkrankung (z.B. Hepatorenale Syndrom)</li> <li>• Patienten mit einer Lebenserwartung, die weniger als zwölf Monate beträgt</li> <li>• Patienten mit bakterieller Endokarditis</li> <li>• Patienten mit unkontrollierter Hypertonie (definiert als systolischer Blutdruck &gt; 180 mm Hg oder diastolischer Blutdruck &gt; 100 mm Hg)</li> <li>• Patienten mit einer Thrombozytenzahl &lt; 100.000/mm<sup>3</sup></li> <li>• Patienten mit einem Hämoglobinspiegel &lt; 9 g/dL</li> <li>• Patienten mit einem Serumkreatininspiegel &gt; 2.5 mg/dL [221 µmol/L]</li> <li>• Patienten mit berechneter Kreatinin-Clearance &lt; 25 ml/min</li> <li>• Patienten deren ALT oder AST das Zweifache der oberen Grenze des Normalwertes beträgt</li> <li>• Patienten deren Gesamtbilirubinwert das 1.5-fache der oberen Grenze des Normalwertes beträgt (es sei denn, ein alternativer ursächlicher Faktor wurde identifiziert wie z.B. Gilbert Syndrom)</li> <li>• Patienten, die bei der Randomisierung eine tägliche</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dosis von Azetylsalicylsäure &gt; 165 mg benötigen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die bei der Randomisierung eine duale Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie (z.B. Azetylsalicylsäure und Clopidogrel oder Ayetylsalicylsäure und Ticlopidin) benötigen</li> <li>• Patienten, die einen beliebigen oralen direkten Faktor-Xa-Inhibitor, einen beliebigen oralen direkten Thrombin-Inhibitor oder ein geprüftes beliebiges Anti-Gerinnungsmittel zwischen dem Eintreten eines Bezugsereignisses und der Randomisierung (dieses Kriterium gilt nicht für die Patienten die an der CV185056 (AMPLIFY) Studie teilnahmen) eingenommen haben</li> <li>• Gefangene oder Patienten, die unfreiwillig eingesperrt wurden</li> <li>• Patienten, die zwangsweise zur Behandlung einer psychiatrischen oder physischen Erkrankung (z.B. infektiöse Erkrankung) interniert wurden</li> <li>• Patienten, die gleichzeitig, oder innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studientherapie Untersuchungswirkstoffe bekommen haben. Davon ausgenommen sind die zugelassenen Medikamente für eine zugelassene Indikation, z.B. Prüfung eines neuen Dosierungsschemas einer zugelassenen Indikation. (Dieses Kriterium gilt nicht für die Patienten die an der CV185056 (AMPLIFY) Studie teilgenommen haben.)</li> <li>• Eine beliebige Situation, die nach der Meinung der Prüfer, den Patienten in ein inakzeptables Risiko versetzt</li> <li>• Ein, nach der Meinung der Prüfer, sonstiger medizinischer, sozialer, logistischer oder psychologischer Grund</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p><u>Studienorganisation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bristol-Myers Squibb (BMS) war der Regulierungssponsor der Studie. Die operativen Tätigkeiten wurden jedoch von Pfizer, Inc übernommen.</li> <li>• Pfizer, Inc bzw. ihre designierten Vertreter waren zuständig für die medizinische und klinische Kontrolle</li> <li>• Klinische Laborauswertungen wurden von einem Zentrallabor durchgeführt</li> <li>• Datenverwaltung, Datenauswertung, Biostatistik und Medizinredaktion wurden von Pfizer, Inc oder ihren designierten Vertreter fertiggestellt</li> <li>• Zusätzlich waren 184 Zentren zuständig für den Transport des Medikamentes, jedoch nicht für die Einschreibung der Patienten</li> </ul> <p><u>Ort der Studiendurchführung:</u> Die Studie wurde in 328 Zentren von 28 Ländern in den Regionen Asien-Pazifik, Europa/Mittlerer Osten/Afrika, Latein-</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	und Nordamerika durchgeführt.  <u>Studienmedikamente:</u> Tabletten (Blister): <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,5 mg Apixaban</li> <li>• 5 mg Apixaban</li> <li>• Placebo</li> </ul> <u>Interventionen:</u> Gruppe 1: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,5 mg Apixaban 2x täglich</li> <li>• 5 mg Apixaban Matching Placebo 2x täglich</li> </ul> Gruppe 2: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 mg Apixaban 2x täglich</li> <li>• 2,5 mg Apixaban Matching Placebo 2x täglich</li> </ul> Gruppe 3: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,5 mg Apixaban Matching Placebo 2x täglich</li> <li>• 5 mg Apixaban Matching Placebo 2x täglich</li> </ul>
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	Die folgenden Erhebungszeitpunkte waren im Prüfplan definiert (Erhebungen wurden entweder im Studienzentrum oder per Telefonat durchgeführt):  <u>Primäre Wirksamkeitszielgröße:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz der zuerkannten Kombination aus einem symptomatischen Rezidiv einer venösen Thromboembolie (inklusive nicht-tödlicher tiefen Venenthrombose und/oder nicht-tödlicher Lungenembolie) oder Tod aller Ursachen</li> <li>• Fehlende Daten der Zielgröße (z.B. <i>lost to follow-up</i>) wurden so imputiert, dass das Ereignis in Bezug auf die primäre Zielgröße bei den Patienten eingetreten wäre. Wenn die primäre Zielgröße eines Patienten 1). während der geplanten Behandlungsdauer und 2). vor dem 331. Tag nicht eingetreten ist, wird angenommen, dass die Zielgröße fehlt.</li> </ul> Zeitrahmen: Ab der Randomisierung bis zum Ende der ursprünglich geplanten Behandlungsdauer, unabhängig davon, ob die Patienten das Studienmedikament bekommen haben (gemäß dem ITT-Prinzip).  <u>Sekundäre Wirksamkeitszielgrößen:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz der zuerkannten/entschiedenen Zusammensetzung der rezidiven symptomatischen venösen Thromboembolie und des relevanten Todes.</li> <li>• Inzidenz der zuerkannten Zusammensetzung der rezidiven symptomatischen venösen Thromboembolie und des CV-relevanten Todes.</li> <li>• Inzidenz der zuerkannten symptomatischen nicht-tödlichen tiefen Venenthrombose.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz der zuerkannten symptomatischen nicht-tödlichen Lungenembolie.</li> <li>• Inzidenz des zuerkannten venösen Thromboembolie-relevanten Todes.</li> <li>• Inzidenz des CV-relevanten Todes.</li> <li>• Inzidenz des Todes aus allen Ursachen/aufgrund von anderen Ursachen</li> </ul> <p>Zeitraumen: Ab der Randomisierung bis zum Ende der ursprünglich geplanten Studiendauer, unabhängig davon, ob ein Patient das Studienmedikament bekommen hat (gemäß dem ITT-Prinzip).</p> <p><u>Primäre Sicherheitszielgröße:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz der zuerkannten schweren Blutung während der Behandlungsdauer.</li> </ul> <p><u>Sekundäre Sicherheitszielgröße:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zuerkannte Zusammensetzung der schweren Blutung</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht relevant.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlen wurden unter den folgenden Annahmen bestimmt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die Wahrscheinlichkeit der (tödlichen) tiefen Venenthrombose bei den Patienten in der Behandlungsgruppe mit Apixaban und Placebo nach 12 Monaten gemäß der Van Gogh Erweiterungsstudie beträgt jeweils 2% und 6%;</li> <li>2. Die Dropout-Rate für die primäre Wirksamkeits- und Sicherheitszielgröße ist nicht größer als 1%;</li> <li>3. Die Verteilung der Zielgröße ist in der Gruppe mit Placebo und in der Gruppe mit aktiver Therapie gleich;</li> <li>4. Die angenommene Wahrscheinlichkeit des Todes, welche nicht für die tiefe Venenthrombose relevant ist, beträgt 0,82%;</li> </ol> <p>Es wurden 2430 Patienten (810 pro Behandlungsgruppe) als angemessen kalkuliert, um mind. 90% Power zu erreichen und um die Arbeitshypothese des relativen Risikos von 0,4135 zwischen Apixaban vs. Placebo mit einem zweiseitigen Test zum Signifikanzniveau von 0,05, adjustiert mit multiplem Testen nach Hochberg, bei der primären Zielgröße darzustellen.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen zur Wirksamkeit geplant oder durchgeführt.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Randomisierung im Verhältnis: 1:1:1
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der	Die Erzeugung der Zuteilungssequenz basierte auf der fünf-

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	zufälligen Zuteilung	stelligen individuellen laufenden Nummer, die mithilfe des IVRS (Interactive Voice Response System) generiert wurde.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach der Krankheitsart: <ul style="list-style-type: none"> <li>• nur symptomatische proximale tiefe Venenthrombose oder</li> <li>• symptomatische Lungenembolie mit oder ohne tiefer Venenthrombose,</li> </ul> und der vorherigen Behandlungsart: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enoxaparin/Warfarin in der Studie CV185056 (AMPLIFY)</li> <li>• Apixaban in der Studie CV185056 (AMPLIFY) oder</li> <li>• Standardtherapie</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Mithilfe des Takeda Global Research Development Center, Inc wurde eine Randomisierungsliste für die Zuteilung der Patienten bezüglich der Studienmedikation erstellt. In der einfach verblindeten Placebo Run-in Phase wurde jedem Patienten ein Medikationskit (zweiwöchentliche Blisterpackung mit Placebo Tabletten) und eine Plastikflasche mit Placebo Kapseln für zwei Wochen ausgehändigt. Der Studienleiter kontaktierte das IVRS und erhielt 2 einzelne Nummern, welche das ausgehändigte Medikationskit und die Plastikflasche zu einem Patienten genau zuordnen können. Zu Beginn der doppelblinden Behandlungsphase rief der Studienleiter das IVRS an und teilte diesem die Patientenidentifikationsnummer (PIN) mit. Das IVRS randomisierte diesen PIN zu einer der 5 Behandlungsgruppen und teilte dem Studienleiter 4 Medikationsidentifikationsnummern mit, welche das ausgehändigte Medikationskit und die Plastikflasche zu einem Patienten genau zuordnen. In Woche 4 erhielt der Patient 2 zusätzliche Medikationsnummern für 1 Kit und 1 Plastikflasche.  Der Plan für die Randomisierung wurde von Pfizer, Inc. generiert und aufbewahrt. Somit war in der Studie die Geheimhaltung bis zur Zuteilung der Patienten gewährleistet.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Mithilfe einer zentralen telefonischen Randomisierung (IVRS) wurden die Patienten auf Gruppe 1, 2 und 3 randomisiert (1:1:1 Verhältnis der Randomisierung).
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Verblindet waren a) Patienten b) Untersucher c) Personen, die die Zielgrößen analysierten/beurteilten.  Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Behandlung wurde die Studienmedikation in Verbindung mit Placebos, passend zur

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aktiven Studienmedikation, vorbereitet.</p> <p>Die Studienmedikation wurde den Patienten in Form von zubereiteten/dispensierten Kits zur Verfügung gestellt. Solch ein Kit beinhaltete 6 Blister Karten. Hierbei war das Haupt-Kit mit einem doppelblind gekennzeichneten, dreiteiligen Umschlag (3-panel) bedruckt. Die ersten zwei Teile des Umschlags enthielten verschiedene Informationen wie verblindete Anzahl der Menge, Anzahl der Behälter, Herstellungsdatum, Verfallsdatum. Der dritte Teil enthielt verblindete Informationen über den Patienten in Kombination mit der Studiennummer, Container Nummer, verblindete Los-Nummer und den Namen des Medikamentes. Dieser konnte im Falle eines medizinischen Notfalls durch den Behandelnde geöffnet werden.</p> <p>Patienten, Untersucher, Mitglieder eines jeden administrativen Ausschusses und das in die Durchführung der Studie involvierte BMS/Pfizer Personal hatten keinen Zugang zur individuellen Zuweisung der Patientenmedikation. Das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu solchen Zuweisungen.</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Zur Bewertung der primären Zielgröße wurden alle randomisierten Patienten ohne fehlende Daten der primären Zielgröße berücksichtigt (gemäß dem ITT-Prinzip).</p> <p>Die Deskription/Beschreibung der binären Zielgröße wurde durch den Anteil der Ereignisse in jeder Gruppe, zusammen mit dem 95% KI dargestellt. Die Schätzung des relativen Risikos und dessen 95% KIs waren stratifiziert.</p> <p>Die Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Tests, welche nach dem Bezugsereignis stratifiziert waren, wurden zum Testen der Hypothesen verwendet. Die Überlegenheit von Apixaban gegenüber Placebo wurde bestätigt, wenn der mit Hochberg adjustierte P-Wert kleiner als 0,05 und das relative Risiko kleiner als 1 waren.</p> <p>Die Deskriptionen/Beschreibung der stetigen und kategorialen Variablen wurde jeweils durch den Mittelwert <del>mit</del> der standardisierten Abweichung und <del>die</del> relativen Häufigkeit dargestellt. Darüber hinaus wurden die <i>time-to-event</i> Daten mithilfe des Kaplan-Meier-Schätzers grafisch dargestellt.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden Subgruppenanalysen anhand von Bezugsereignis, geografischer Region, Alter, Geschlecht, ethnischer Herkunft, Gewicht, BMI und Stufen von Beeinträchtigung der Nierenfunktion durchgeführt.
<b>Resultate</b>		

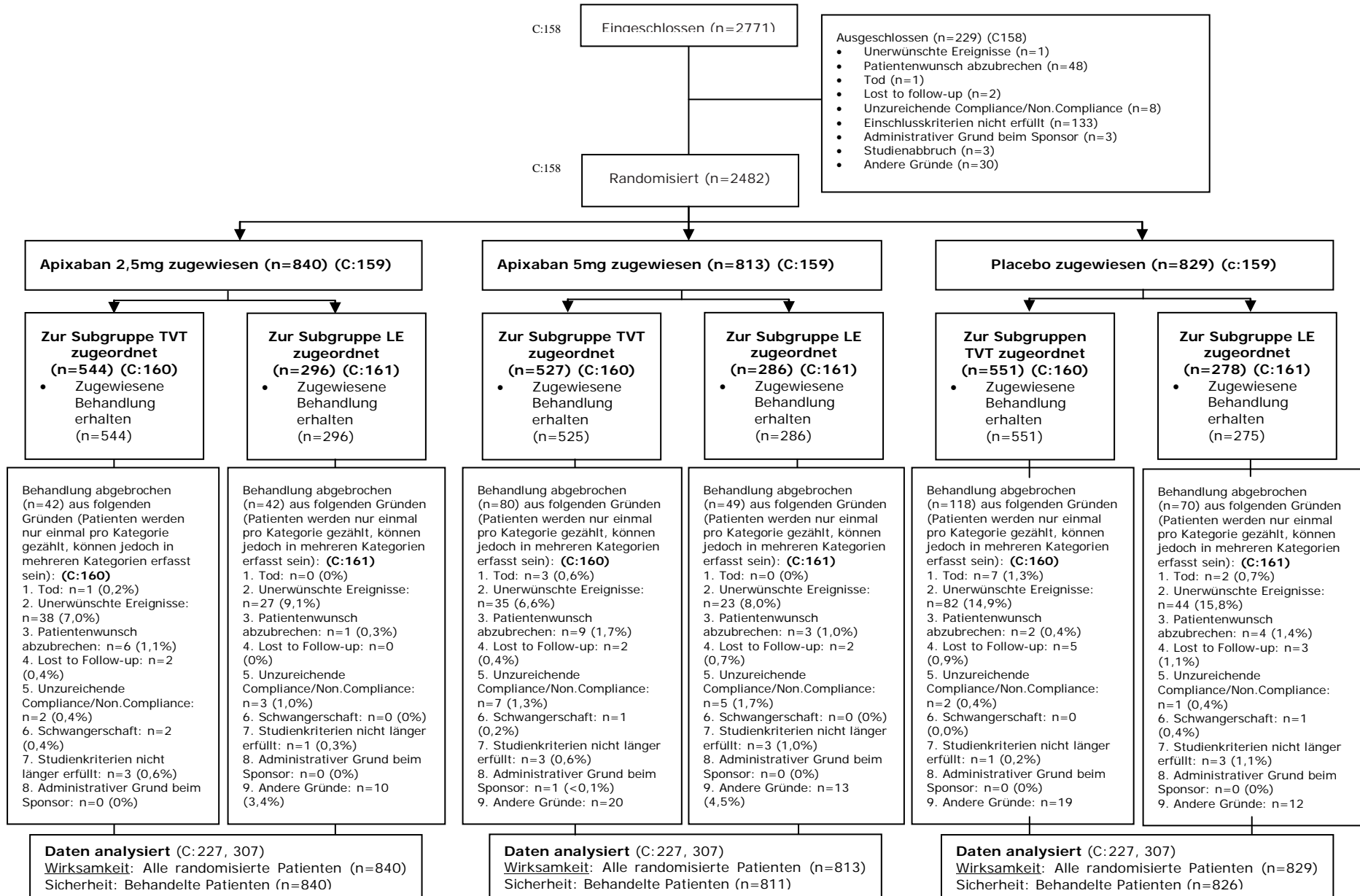
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe nachfolgendes Flow-Chart.
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Apixaban 2.5 mg: N=840 Apixaban 5 mg: N=813 Placebo: N=829 b) Apixaban 2.5 mg: N=840 Apixaban 5 mg: N=811 Placebo: N=826 c) Apixaban 2.5 mg: N=840 Apixaban 5 mg: N=813 Placebo: N=829
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Apixaban 2,5 mg:</u> Unerwünschte Ereignisse: N=1 (0,1%) Eintreten des Risikos: N=65 (7,7%) Protokollverletzung: N=7 (0,8%) Lost to Follow-up: N=2 (0,2%) Freiwillige Studienabbruch: N=5 (0,6%) Schwangerschaft: N=2 (0,2%) Studienbeendigung: N=4 (0,5%) Andere Gründe: N=28 (3,3%)  <u>Apixaban 5 mg:</u> Unerwünschte Ereignisse: N=3 (0,4%) Eintreten des Risikos: N=58 (7,1%) Protokollverletzung: N=12 (1,5%) Lost to Follow-up: N=4 (0,5%) Freiwillige Studienabbruch: N=12 (1,5%) Schwangerschaft: N=1 (0,1%) Studienbeendigung: N=6 (0,7%) Andere Gründe: N=33 (4,1%) <u>Placebo:</u> Unerwünschte Ereignisse: N=9 (1,1%) Eintreten des Risikos: N=126 (15,2%) Protokollverletzung: N=6 (0,7%) Lost to Follow-up: N=8 (1,0%) Freiwillige Studienabbruch: N=4 (0,5%) Schwangerschaft: N=1 (0,1%) Studienbeendigung: N=4 (0,5%) Andere Gründe: N=31 (3,7%)
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Mai 2008 bis August 2012 gefolgt von einem Beobachtungszeitraum von 30 Tagen nach der Behandlung. Datum des Studienbeginns: 16-May-2008 Datum der Studienbeendigung: 24-Aug-2012 Datum des Berichts: 26-Sep-2013
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie wurde wie geplant regulär beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

Quelle: (Pfizer 2013b)

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*





**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte 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:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. 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 sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. 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.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*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.*

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

Tabelle 4-173 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AMPLIFY (CV185056)

Studie: AMPLIFY (CV185056)

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Full Clinical Study Report for Study CV185056. A Phase 3, Placebo- and Active Controlled, Randomized, Double-blind, Parallel Arm, Triple-Dummy Study to Evaluate the Use of Apixaban in the Treatment of Symptomatic Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism vom 26.09.2013 (Pfizer 2013a)	AMPLIFY

**A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen erfolgte randomisiert. (AMPLIFY)

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

- ja**       **unklar**       **nein**

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 mittels Interactive Voice Response System (IVRS). (AMPLIFY)

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Die Zuteilung erfolgte automatisch mittels Interactive Voice Response System (IVRS). Jedem Probanden wurde in sequenzieller Reihenfolge bei der Einverständniserklärung/Anmeldung ein individueller Zahlencode zugeteilt. Dieser Zahlencode wurde während der gesamten Studie zur Identifikation und somit für keinen weiteren Patienten verwendet. (AMPLIFY)

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die verblindete Behandlung erfolgte mittels triple-dummy-Methode für die Behandlungsgruppe mit Enoxaparin Injektion, Warfarin Tablette und Placebo Apixaban Tablette oder für die Behandlungsgruppe mit Placebo Enoxaparin Injektion, Placebo Warfarin Tablette und Apixaban Tablette mit gleichaussehender Studienmedikation.

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundenen Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Patientenmedikation. Das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu solchen Zuweisungen. (AMPLIFY)

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandelnde bzw. Weiterbehandelnde hatten keine Informationen über die Gruppenzugehörigkeit der Patienten, da die triple-dummy-Methode konsequent durchgeführt wurde. Im Falle eines medizinischen Notfalls, war es möglich, die Verblindung durch die behandelnden Ärzte / Pflegekräfte aufzuheben. Der Behandelnde musste hierfür die Art des Notfalls protokollieren und die medizinischen Aufsicht benachrichtigen. (AMPLIFY)

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (AMPLIFY)

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

---

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

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppeneinteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. Alle Todesursachen werden von dem ICAC (Independent Central Adjudication Committee) in verblindeter Weise beurteilt und in drei Kategorien klassifiziert: VTE-bedingter Tod, kardiovaskuläre Mortalität oder sonstige Todesfälle. Das Eintreten symptomatischer rezidivierender VTE oder VTE-bedingtes Todes wurde von dem ICAC in verblindeter Weise bewertet. Das ICAC bewertete alle Indexereignisse (proximale TVT und/oder LE) und u.a. alle Verdachtsfälle von neu- oder wieder eintretenden venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen und Todesfälle, die während der Studie oder in der Nachbehandlungsphase auftraten. Die Analyse der Endpunkte erfolgte auf der Grundlage der Bewertungen des ICAC. Die Bewertung durch das ICAC sollte einen konsistenten Prozess über alle Studienzentren hinweg ermöglichen. Die Prüfarzte erhielten keine Ergebnisse durch das ICAC, so dass Entscheidungen im Hinblick auf die Patientensicherheit und Behandlungsentscheidungen nicht davon beeinflusst wurden. (AMPLIFY)

---

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

---

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach sechs Monaten unabhängig davon, ob die Patienten die Studienmedikation erhielten. Einem Patienten wurde dann und nur dann ein Ereignis zugeschrieben, wenn dem Teilnehmer mindestens ein Element des

---

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

Kombinationsendpunkts wiederfuhr. Es erfolgte keine Imputation fehlender Werte, da der Datensatz der primären Wirksamkeit (PWD) nur die randomisierten Teilnehmer umfasst, für die Informationen zum primären Endpunkt nicht fehlten.

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

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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. (AMPLIFY)

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

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

## Endpunkt: Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. Alle Todesursachen werden von dem ICAC (Independent Central Adjudication Committee) in verblindeter Weise beurteilt und in drei Kategorien klassifiziert: VTE-bedingter Tod, kardiovaskuläre Mortalität oder sonstige Todesfälle. Das Eintreten symptomatischer rezidivierender VTE oder Gesamtmortalität wurde von dem ICAC in verblindeter Weise bewertet. Das ICAC bewertete alle Indexereignisse (proximale TVT und/oder LE) und u.a. alle Verdachtsfälle von neu- oder wieder eintretenden venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen und Todesfällen, die während der Studie oder in der Nachbehandlungsphase auftraten. Die Analyse der Endpunkte erfolgte auf der Grundlage der Bewertungen des ICAC. Die Bewertung durch das ICAC sollte einen konsistenten Prozess über alle Studienzentren hinweg ermöglichen. Die Prüfarzte erhielten keine Ergebnisse durch das ICAC, so dass Entscheidungen im Hinblick auf die Patientensicherheit und Behandlungsentscheidungen nicht davon beeinflusst wurden. (AMPLIFY)

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

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

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

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

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. (AMPLIFY)

---

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

---

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

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

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

---



**Endpunkt: Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. Alle Todesursachen werden von dem ICAC (Independent Central Adjudication Committee) in verblindeter Weise beurteilt und in drei Kategorien klassifiziert: VTE-bedingter Tod, kardiovaskuläre Mortalität oder sonstige Todesfälle. Das Eintreten symptomatischer rezidivierender VTE oder VTE-bedingtes Todes wurde von dem ICAC in verblindeter Weise bewertet. Das ICAC bewertete alle Indexereignisse (proximale TVT und/oder LE) und u.a. alle Verdachtsfälle von neu- oder wieder eintretenden venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen und Todesfällen, die während der Studie oder in der Nachbehandlungsphase auftraten. Die Analyse der Endpunkte erfolgte auf der Grundlage der Bewertungen des ICAC. Die Bewertung durch das ICAC sollte einen konsistenten Prozess über alle Studienzentren hinweg ermöglichen. Die Prüfarzte erhielten keine Ergebnisse durch das ICAC, so dass Entscheidungen im Hinblick auf die Patientensicherheit und Behandlungsentscheidungen nicht davon beeinflusst wurden. (AMPLIFY)

---

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

---

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

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

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

---

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

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

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

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

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

### Endpunkt: Gesamtmortalität

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. Alle Todesursachen werden von dem ICAC (Independent Central Adjudication Committee) in verblindeter Weise beurteilt und in drei Kategorien klassifiziert: VTE-bedingter Tod, kardiovaskuläre Mortalität oder sonstige Todesfälle. Gesamtmortalität wurde von dem ICAC in verblindeter Weise bewertet. Das ICAC bewertete alle Indexereignisse (proximale TVT und/oder LE) und u.a. alle Verdachtsfälle von neu- oder wieder eintretenden venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen und Todesfällen, die während der Studie oder in der Nachbehandlungsphase auftraten. Die Analyse der Endpunkte erfolgte auf der Grundlage der Bewertungen des ICAC. Die Bewertung durch das ICAC sollte einen konsistenten Prozess über alle Studienzentren hinweg ermöglichen. Die Prüfarzte erhielten keine Ergebnisse durch das ICAC, so dass Entscheidungen im Hinblick auf die Patientensicherheit und Behandlungsentscheidungen nicht davon beeinflusst wurden. (AMPLIFY)

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum

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

Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach sechs Monaten unabhängig davon, ob die Patienten die Studienmedikation erhielten. Es erfolgte keine Imputation fehlender Werte, da der Datensatz der sekundären Wirksamkeit (SWD) nur die randomisierten Teilnehmer umfasst, für die Informationen zum sekundären Endpunkt nicht fehlten.

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

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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. (AMPLIFY)

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

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

### Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. Alle Todesursachen werden von dem ICAC (Independent Central Adjudication Committee) in verblindeter Weise beurteilt und in drei Kategorien klassifiziert: VTE-bedingter Tod, kardiovaskuläre Mortalität oder sonstige Todesfälle. Kardiovaskuläre Mortalität wurde von dem ICAC in verblindeter Weise bewertet. Das ICAC bewertete alle Indexereignisse (proximale TVT und/oder LE) und u.a. alle Verdachtsfälle von neu- oder wieder eintretenden venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen und Todesfällen, die während der Studie oder in der Nachbehandlungsphase auftraten. Die Analyse der Endpunkte erfolgte auf der Grundlage der Bewertungen des ICAC. Die Bewertung durch das ICAC sollte einen konsistenten Prozess über alle Studienzentren hinweg ermöglichen. Die Prüfarzte erhielten keine Ergebnisse durch das ICAC, so dass Entscheidungen im Hinblick auf die Patientensicherheit und Behandlungsentscheidungen nicht davon beeinflusst wurden. (AMPLIFY)

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

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

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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. (AMPLIFY)

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

---

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

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: VTE-bedingter Tod****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. Alle Todesursachen werden von dem ICAC (Independent Central Adjudication Committee) in verblindeter Weise beurteilt und in drei Kategorien klassifiziert: VTE-bedingter Tod, kardiovaskuläre Mortalität oder sonstige Todesfälle. VTE-bedingter Tod wurde von dem ICAC in verblindeter Weise bewertet. Das ICAC bewertete alle Indexereignisse (proximale TVT und/oder LE) und u.a. alle Verdachtsfälle von neu- oder wieder eintretenden venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen und Todesfällen, die während der Studie oder in der Nachbehandlungsphase auftraten. Die Analyse der Endpunkte erfolgte auf der Grundlage der Bewertungen des ICAC. Die Bewertung durch das ICAC sollte einen konsistenten Prozess über alle Studienzentren hinweg ermöglichen. Die Prüfarzte erhielten keine Ergebnisse durch das ICAC, so dass Entscheidungen im Hinblick auf die Patientensicherheit und Behandlungsentscheidungen nicht davon beeinflusst wurden. (AMPLIFY)

---

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

---

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

---

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

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

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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. (AMPLIFY)

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

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

**Endpunkt: Symptomatische nicht-tödliche TVT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppeneinteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. Das Eintreten der symptomatischen nicht-tödlichen TVT wurde von dem ICAC in verblindeter Weise bewertet. Das ICAC bewertete alle Indexereignisse (proximale TVT und/oder LE). Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential für diesen Kombinationsendpunkt als niedrig eingestuft. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind., die während der Studie oder in der Nachbehandlungsphase auftraten. Die Analyse der Endpunkte erfolgte auf der Grundlage der Bewertungen des ICAC. Die Bewertung durch das ICAC sollte einen konsistenten Prozess über alle Studienzentren hinweg ermöglichen. Die Prüfarzte erhielten keine Ergebnisse durch das ICAC, so dass Entscheidungen im Hinblick auf die Patientensicherheit und Behandlungsentscheidungen nicht davon beeinflusst wurden. (AMPLIFY)

---

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

---

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

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

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

---

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

---

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

---

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

---

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

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Symptomatische nicht-tödliche LE****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. Das Eintreten der symptomatischen nicht-tödlichen LE wurde von dem ICAC in verblindeter Weise bewertet. Das ICAC bewertete alle Indexereignisse (proximale TVT und/oder LE) und u.a. alle Verdachtsfälle von neu- oder wieder eintretenden venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen und Todesfällen, die während der Studie oder in der Nachbehandlungsphase auftraten. Die Analyse der Endpunkte erfolgte auf der Grundlage der Bewertungen des ICAC. Die Bewertung durch das ICAC sollte einen konsistenten Prozess über alle Studienzentren hinweg ermöglichen. Die Prüfarzte erhielten keine Ergebnisse durch das ICAC, so dass Entscheidungen im Hinblick auf die Patientensicherheit und Behandlungsentscheidungen nicht davon beeinflusst wurden. (AMPLIFY)

---

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

---

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

---

Ein fehlender Wert des Endpunkts entstand, wenn das Eintreten eines Ereignisses ab Woche



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

22 des geplanten Behandlungszeitraums nicht sichergestellt werden konnte (z.B. bei Protokollverletzung oder Lost-to-follow-up).

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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. (AMPLIFY)

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

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

**Endpunkt: Schwere Blutung****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

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

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach sechs Monaten. Der Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD) umfasst nur die randomisierten und behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats bekommen haben, hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes.

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

---

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

---

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

---

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

---

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

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Endpunkt: Klinisch relevante nicht schwere Blutung****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

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

---

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

---

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach sechs Monaten. Der Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD) umfasst nur die randomisierten und behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats bekommen haben, hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes.

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

---

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

---

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

---

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

---

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

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

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

---

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

---

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach sechs Monaten. Der Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD) umfasst nur die randomisierten und behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats bekommen haben, hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes.

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

---

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

---

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

---

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

---

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

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Kleinere Blutung****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

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

---

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

---

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach sechs Monaten. Der Sicherheitsanalysen-

---

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

Datensatz (SAD) umfasst nur die randomisierten und behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats bekommen haben, hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes.

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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. (AMPLIFY)

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

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

**Endpunkt: Alle Blutungen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

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

---

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

---

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach sechs Monaten. Der Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD) umfasst nur die randomisierten und behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats bekommen haben, hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes.

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

---

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

---

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

---



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

---

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

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. 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 und 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. (AMPLIFY)

---

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

---

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach sechs Monaten. Der Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD) umfasst nur die randomisierten und behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats bekommen haben, hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes.

Die Auswertung erfolgte auf Basis des Sicherheitsanalysen-Datensatzes (SAD). Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, da der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5% ist. Es gibt keine Hinweise (z. B.

---

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

diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen. Darüber hinaus gibt es keinen sonstigen Aspekt, der das Verzerrungspotential beeinflusst. (AMPLIFY)

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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. (AMPLIFY)

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

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

### Endpunkt: Schwerwiegende UE (SUE)

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. 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 und 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. (AMPLIFY)

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach sechs Monaten. Der Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD) umfasst nur die randomisierten und behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats bekommen haben, hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes.

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

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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. (AMPLIFY)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Therapieabbruch wegen UE****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. 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 und 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. (AMPLIFY)

---

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

---

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach sechs Monaten. Der Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD) umfasst nur die randomisierten und behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats bekommen haben, hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes.

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

---

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

---

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

---

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

---

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

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Thrombozytopenie****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. Der Endpunkt Thrombozytopenie wird auf Basis der Evidenz eines klinischen Dossiers (zum Beispiel eine Krankenhausakte) von dem ICAC (Independent Central Adjudication Committee) bewertet. Das ICAC bewertete alle Indexereignisse (proximale TVT und/oder LE) und u.a. alle Verdachtsfälle von neu- oder wieder eintretenden venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen, Todesfällen und den folgenden Ereignissen von besonderem Interesse: akuter Myokardinfarkt, akuter Schlaganfall, Thrombozytopenie, die während der Studie oder in der Nachbehandlungsphase auftraten. Darüber hinaus entscheidet das ICAC, ob das Ereignis mit einem disseminierten Thrombose-Syndrom verbunden ist. Die Bewertung durch das ICAC sollte einen konsistenten Prozess über alle Studienzentren hinweg ermöglichen. Die Prüfer erhielten keine Ergebnisse durch das ICAC, so dass Entscheidungen im Hinblick auf die Patientensicherheit und Behandlungsentscheidungen nicht davon beeinflusst wurden. (AMPLIFY)

---

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

---

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach sechs Monaten. Der Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD) umfasst nur die randomisierten und behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats bekommen haben, hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes.

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

---

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

---

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

---

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

---

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

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Akuter Myokardinfarkt****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. Der Endpunkt akuter Myokardinfarkt wird auf Basis der klinischen Zustände von dem ICAC (Independent Central Adjudication Committee) bewertet. Das ICAC bewertete alle Indexereignisse (proximale TVT und/oder LE) und u.a. alle Verdachtsfälle von neu- oder wieder eintretenden venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen, Todesfällen und den folgenden Ereignissen von besonderem Interesse: akuter Myokardinfarkt, akuter Schlaganfall, Thrombozytopenie, die während der Studie oder in der Nachbehandlungsphase auftraten. Die Bewertung durch das ICAC sollte einen konsistenten Prozess über alle Studienzentren hinweg ermöglichen. Die Prüfarzte erhielten keine Ergebnisse durch das ICAC, so dass Entscheidungen im Hinblick auf die Patientensicherheit und Behandlungsentscheidungen nicht davon beeinflusst wurden. (AMPLIFY)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

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

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach sechs Monaten. Der Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD) umfasst nur die randomisierten und behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats bekommen haben, hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes.

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

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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. (AMPLIFY)

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

### Endpunkt: Akuter Schlaganfall

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppeneinteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. Der Endpunkt akuter Schlaganfall wird von dem ICAC (Independent Central Adjudication Committee) bewertet. Das ICAC bewertete alle Indexereignisse (proximale TVT und/oder LE) und u.a. alle Verdachtsfälle von neu- oder wieder eintretenden venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen, Todesfällen und den folgenden Ereignissen von besonderem Interesse: akuter Myokardinfarkt, akuter Schlaganfall, Thrombozytopenie, die während der Studie oder in der Nachbehandlungsphase auftraten. Darüber hinaus entscheidet das ICAC, ob das Ereignis mit einem disseminierten Thrombose-Syndrom verbunden ist. Die Bewertung durch das ICAC sollte einen konsistenten Prozess über alle Studienzentren hinweg ermöglichen. Die Prüfarzte erhielten keine Ergebnisse durch das ICAC, so dass Entscheidungen im Hinblick auf die Patientensicherheit und Behandlungsentscheidungen nicht davon beeinflusst wurden. Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppeneinteilung. Lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu solchen Zuweisungen. (AMPLIFY)

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach sechs Monaten. Der Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD) umfasst nur die randomisierten und behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats bekommen haben, hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes.

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

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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. (AMPLIFY)

---



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

---

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

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Neuropathische Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringenden notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben und 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. (AMPLIFY)

---

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

---

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach sechs Monaten. Der Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD) umfasst nur die randomisierten und behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats bekommen haben, hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes.

Die Auswertung erfolgte auf Basis des Sicherheitsanalysen-Datensatzes (SAD). Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, da der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5% ist. Es gibt keine Hinweise (z. B.

---

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

diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen. Darüber hinaus gibt es keinen sonstigen Aspekt, der das Verzerrungspotential beeinflusst. (AMPLIFY)

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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. (AMPLIFY)

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

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

### Endpunkt: Erhöhte Leberwerte

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. Wenn die Gruppenzuteilung für die individuelle medizinische Behandlung eines Patienten (z. B. im Falle einer klinisch relevanten Blutung oder eines dringenden notwendigen operativen Eingriffs) relevant war, wurde die Verblindung aufgehoben. Die Information wurde an behandelnde Ärzte / Pflegekräfte weitergegeben und 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. (AMPLIFY)

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach sechs Monaten. Der Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD) umfasst nur die randomisierten und behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats bekommen haben, hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes.

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

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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. (AMPLIFY)

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

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

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

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

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

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

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

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

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. (AMPLIFY)

---

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

---

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

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

## Tabelle 4-174 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AMPLIFY-EXT (CV185057)

Studie: AMPLIFY-EXT (CV185057)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Final Clinical Study Report for Study CV185057. A Phase 3, Placebo Controlled, Randomized, Double-blind, Parallel Arm Study to Evaluate the Use of Apixaban for the Extended Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism vom 26.09.2013 (Pfizer 2013b)	AMPLIFY-EXT

## A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen erfolgte randomisiert. (AMPLIFY-EXT)

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

- ja**       **unklar**       **nein**

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 mittels Interactive Voice Response System (IVRS). Die Probanden wurden zu einer der drei Behandlungsgruppen randomisiert zugeteilt. (AMPLIFY-EXT)

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ja**       **unklar**       **nein**

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

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Die Zuteilung erfolgte automatisch mittels Interactive Voice Response System (IVRS). Jedem Probanden wurde in sequenzieller Reihenfolge bei der Anmeldung ein individueller Zahlencode zugeteilt. (AMPLIFY-EXT)

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten erhielten eine gleichaussehende Studienmedikation. Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundenen Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur individuellen Zuweisung der Patientenmedikation. Das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu solchen Zuweisungen. (AMPLIFY-EXT)

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Behandelnde bzw. Weiterbehandelnde hatten keine Informationen über die Gruppenzugehörigkeit der Patienten. Allerdings war es möglich, im Falle eines medizinischen Notfalles oder einer Schwangerschaft, die Verblindung durch den Behandelnde aufzuheben. Hierfür sollte der Behandelnde vor der Aufhebung die Entscheidung treffen, dass die Information notwendig ist, das heißt, die unmittelbare Verwaltung des individuellen Patienten verändert. Darüber hinaus muss die Dringlichkeit der Entblindung zuerst mit dem verantwortlichen „Medical Monitor“ besprochen werden. Um in solchen Fällen die Verzerrung niedrig zu halten wurde die Verblindung der klinischen Ereignis Kommission („clinical events committee“) sichergestellt, auch wenn der Behandelnde entblindet wurde. (AMPLIFY-EXT)

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (AMPLIFY-EXT)

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse auf Studienebene als niedrig eingestuft. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (AMPLIFY-EXT)

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder VTE-bedingter Tod****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. Alle Todesursachen werden von dem ICAC (Independent Central Adjudication Committee) in verblindeter Weise beurteilt und in drei Kategorien klassifiziert: VTE-bedingter Tod, kardiovaskuläre Mortalität oder sonstige Todesfälle. Das Eintreten symptomatischer rezidivierender VTE oder VTE-bedingtes Todes wurde von dem ICAC in verblindeter Weise bewertet. Das ICAC bewertete alle Indexereignisse (proximale TVT und/oder LE) und u.a. alle Verdachtsfälle von neu- oder wieder eintretenden venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen und Todesfälle, die während der Studie oder in der Nachbehandlungsphase auftraten. Die Analyse der Endpunkte erfolgte auf der Grundlage der Bewertungen des ICAC. Die Bewertung durch das ICAC sollte einen konsistenten Prozess über alle Studienzentren hinweg ermöglichen. Die Prüfarzte erhielten keine Ergebnisse durch das ICAC, so dass Entscheidungen im Hinblick auf die Patientensicherheit und Behandlungsentscheidungen nicht davon beeinflusst wurden. (AMPLIFY-EXT)

---



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

---

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach zwölf Monaten unabhängig davon, ob die Patienten die Studienmedikation erhielten. Einem Patienten wurde dann und nur dann ein Ereignis zugeschrieben, wenn dem Patienten mindestens ein Element des Kombinationsendpunkts wiederfuhr.

Ein fehlender Wert des Endpunkts entstand, wenn das Eintreten eines Ereignisses vor dem 331. Tag nicht eingetreten ist. Fehlende Werte wurden imputiert, wobei unterstellt wurde, dass das Ereignis eingetreten ist.

Die Auswertung erfolgte auf Basis des Datensatzes der primären Wirksamkeit (PWD). Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, da alle randomisierten Patienten zur Auswertung des Endpunkts berücksichtigt wurden. Es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen. Darüber hinaus gibt es keinen sonstigen Aspekt, der das Verzerrungspotential beeinflusst. (AMPLIFY-EXT)

---

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

---

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

---

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

---

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

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. Alle Todesursachen werden von dem ICAC (Independent Central Adjudication Committee) in verblindeter Weise beurteilt und in drei Kategorien klassifiziert: VTE-bedingter Tod, kardiovaskuläre Mortalität oder sonstige Todesfälle. Das Eintreten symptomatischer rezidivierender VTE oder Gesamtmortalität wurde von dem ICAC in verblindeter Weise bewertet. Das ICAC bewertete alle Indexereignisse (proximale TVT und/oder LE) und u.a. alle Verdachtsfälle von neu- oder wieder eintretenden venösen oder arteriellen thromboembolische Ereignisse und Todesfälle, die während der Studie oder in der Nachbehandlungsphase auftraten. Die Analyse der Endpunkte erfolgte auf der Grundlage der Bewertungen des ICAC. Die Bewertung durch das ICAC sollte einen konsistenten Prozess über alle Studienzentren hinweg ermöglichen. Die Prüfarzte erhielten keine Ergebnisse durch das ICAC, so dass Entscheidungen im Hinblick auf die Patientensicherheit und Behandlungsentscheidungen nicht davon beeinflusst wurden. (AMPLIFY-EXT)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach zwölf Monaten unabhängig davon, ob die Patienten die Studienmedikation erhielten. Einem Patienten wurde dann und nur dann ein Ereignis zugeschrieben, wenn dem Patienten mindestens ein Element des Kombinationsendpunkts wiederfuhr.

Ein fehlender Wert des Endpunkts entstand, wenn das Eintreten eines Ereignisses vor dem 331. Tag nicht eingetreten ist. Fehlende Werte wurden imputiert, wobei unterstellt wurde, dass das Ereignis eingetreten ist.

Die Auswertung erfolgte auf Basis des Datensatzes der primären Wirksamkeit (PWD). Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, da alle randomisierten Patienten zur Auswertung des Endpunkts berücksichtigt wurden. Es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen. Darüber hinaus gibt es keinen sonstigen Aspekt, der das Verzerrungspotential beeinflusst. (AMPLIFY-EXT)

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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. (AMPLIFY-EXT)

---

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

---

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

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Kombinationsendpunkt: Symptomatische, rezidivierende VTE oder kardiovaskuläre Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. Alle Todesursachen werden von dem ICAC (Independent Central Adjudication Committee) in verblindeter Weise beurteilt und in drei Kategorien klassifiziert: VTE-bedingter Tod, kardiovaskuläre Mortalität oder sonstige Todesfälle. Das Eintreten symptomatisch rezidivierender VTE oder kardiovaskulärer Mortalität wurde von dem ICAC in verblindeter Weise bewertet. Das ICAC bewertete alle Indexereignisse (proximale TVT und/oder LE) und u.a. alle Verdachtsfälle von neu- oder wieder eintretenden venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen und Todesfälle, die während der Studie oder in der Nachbehandlungsphase auftraten. Die Analyse der Endpunkte erfolgte auf der Grundlage der Bewertungen des ICAC. Die Bewertung durch das ICAC sollte einen konsistenten Prozess über alle Studienzentren hinweg ermöglichen. Die Prüfarzte erhielten keine Ergebnisse durch das ICAC, so dass Entscheidungen im Hinblick auf die Patientensicherheit und Behandlungsentscheidungen nicht davon beeinflusst wurden. (AMPLIFY-EXT)

---

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

---

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach zwölf Monaten unabhängig davon, ob die Patienten die Studienmedikation erhielten. Einem Patienten wurde dann und nur dann ein Ereignis zugeschrieben, wenn dem Patienten mindestens ein Element des Kombinationsendpunkts wiederfuhr.

---

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

Ein fehlender Wert des Endpunkts entstand, wenn das Eintreten eines Ereignisses vor dem 331. Tag nicht eingetreten ist. Fehlende Werte wurden imputiert, wobei unterstellt wurde, dass das Ereignis eingetreten ist.

Die Auswertung erfolgte auf Basis des Datensatzes der primären Wirksamkeit (PWD). Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, da alle randomisierten Patienten zur Auswertung des Endpunkts berücksichtigt wurden. Es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen. Darüber hinaus gibt es keinen sonstigen Aspekt, der das Verzerrungspotential beeinflusst. (AMPLIFY-EXT)

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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. (AMPLIFY-EXT)

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

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

### Endpunkt: Gesamtmortalität

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. Alle Todesursachen werden von dem ICAC (Independent Central Adjudication Committee) in verblindeter Weise beurteilt und in drei Kategorien klassifiziert: VTE-

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

bedingter Tod, kardiovaskuläre Mortalität oder sonstige Todesfälle. Gesamtmortalität wurde von dem ICAC in verblindeter Weise bewertet. Das ICAC bewertete alle Indexereignisse (proximale TVT und/oder LE) und u.a. alle Verdachtsfälle von neu- oder wieder eintretenden venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen und Todesfälle, die während der Studie oder in der Nachbehandlungsphase auftraten. Die Analyse der Endpunkte erfolgte auf der Grundlage der Bewertungen des ICAC. Die Bewertung durch das ICAC sollte einen konsistenten Prozess über alle Studienzentren hinweg ermöglichen. Die Prüferärzte erhielten keine Ergebnisse durch das ICAC, so dass Entscheidungen im Hinblick auf die Patientensicherheit und Behandlungsentscheidungen nicht davon beeinflusst wurden. (AMPLIFY-EXT)

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach zwölf Monaten unabhängig davon, ob die Patienten die Studienmedikation erhielten.

Ein fehlender Wert des Endpunkts entstand, wenn das Eintreten eines Ereignisses vor dem 331. Tag nicht eingetreten ist. Fehlende Werte wurden imputiert, wobei unterstellt wurde, dass das Ereignis eingetreten ist.

Die Auswertung erfolgte auf Basis des Datensatzes der primären Wirksamkeit (PWD). Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, da alle randomisierten Patienten zur Auswertung des Endpunkts berücksichtigt wurden. Es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen. Darüber hinaus gibt es keinen sonstigen Aspekt, der das Verzerrungspotential beeinflusst. (AMPLIFY-EXT)

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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. (AMPLIFY-EXT)

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. Alle Todesursachen werden von dem ICAC (Independent Central Adjudication Committee) in verblindeter Weise beurteilt und in drei Kategorien klassifiziert: VTE-bedingter Tod, kardiovaskuläre Mortalität oder sonstige Todesfälle. Kardiovaskuläre Mortalität wurde von dem ICAC in verblindeter Weise bewertet. Das ICAC bewertete alle Indextereignisse (proximale TVT und/oder LE) und u.a. alle Verdachtsfälle von neu- oder wieder eintretenden venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen und Todesfälle, die während der Studie oder in der Nachbehandlungsphase auftraten. Die Analyse der Endpunkte erfolgte auf der Grundlage der Bewertungen des ICAC. Die Bewertung durch das ICAC sollte einen konsistenten Prozess über alle Studienzentren hinweg ermöglichen. Die Prüfarzte erhielten keine Ergebnisse durch das ICAC, so dass Entscheidungen im Hinblick auf die Patientensicherheit und Behandlungsentscheidungen nicht davon beeinflusst wurden. (AMPLIFY-EXT)

---

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

---

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach zwölf Monaten unabhängig davon, ob die Patienten die Studienmedikation erhielten.

Ein fehlender Wert des Endpunkts entstand, wenn das Eintreten eines Ereignisses vor dem 331. Tag nicht eingetreten ist. Fehlende Werte wurden imputiert, wobei unterstellt wurde, dass das Ereignis eingetreten ist.

Die Auswertung erfolgte auf Basis des Datensatzes der primären Wirksamkeit (PWD). Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, da alle randomisierten Patienten zur Auswertung des Endpunkts berücksichtigt wurden. Es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen. Darüber hinaus gibt es keinen sonstigen Aspekt, der das Verzerrungspotential beeinflusst. (AMPLIFY-EXT)

---

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

---

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

---

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

---

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

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: VTE-bedingter Tod****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. Alle Todesursachen werden von dem ICAC (Independent Central Adjudication Committee) in verblindeter Weise beurteilt und in drei Kategorien klassifiziert: VTE-bedingter Tod, kardiovaskuläre Mortalität oder sonstige Todesfälle. VTE-bedingter Tod wurde von dem ICAC in verblindeter Weise bewertet. Das ICAC bewertete alle Indexereignisse (proximale TVT und/oder LE) und u.a. alle Verdachtsfälle von neu- oder wieder eintretenden venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen und Todesfälle, die während der Studie oder in der Nachbehandlungsphase auftraten. Die Analyse der Endpunkte erfolgte auf der Grundlage der Bewertungen des ICAC. Die Bewertung durch das ICAC sollte einen konsistenten Prozess über alle Studienzentren hinweg ermöglichen. Die Prüfarzte erhielten keine Ergebnisse durch das ICAC, so dass Entscheidungen im Hinblick auf die Patientensicherheit und Behandlungsentscheidungen nicht davon beeinflusst wurden. (AMPLIFY-EXT)

---

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

---

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach zwölf Monaten unabhängig davon, ob die Patienten die Studienmedikation erhielten.

Ein fehlender Wert des Endpunkts entstand, wenn das Eintreten eines Ereignisses vor dem 331. Tag nicht eingetreten ist. Fehlende Werte wurden imputiert, wobei unterstellt wurde,



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

dass das Ereignis eingetreten ist.

Die Auswertung erfolgte auf Basis des Datensatzes der primären Wirksamkeit (PWD). Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, da alle randomisierten Patienten zur Auswertung des Endpunkts berücksichtigt wurden. Es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen. Darüber hinaus gibt es keinen sonstigen Aspekt, der das Verzerrungspotential beeinflusst. (AMPLIFY-EXT)

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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. (AMPLIFY-EXT)

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

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

### Endpunkt: Symptomatische nicht-tödliche TVT

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. Alle Todesursachen werden von dem ICAC (Independent Central Adjudication Committee) in verblindeter Weise beurteilt und in drei Kategorien klassifiziert: VTE-bedingter Tod, kardiovaskuläre Mortalität oder sonstige Todesfälle. Das Eintreten der

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

symptomatischen nicht-tödlichen TVT wurde von dem ICAC in verblindeter Weise bewertet. Das ICAC bewertete alle Indexereignisse (proximale TVT und/oder LE) und u.a. alle Verdachtsfälle von neu- oder wieder eintretenden venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen und Todesfälle, die während der Studie oder in der Nachbehandlungsphase auftraten. Die Analyse der Endpunkte erfolgte auf der Grundlage der Bewertungen des ICAC. Die Bewertung durch das ICAC sollte einen konsistenten Prozess über alle Studienzentren hinweg ermöglichen. Die Prüferärzte erhielten keine Ergebnisse durch das ICAC, so dass Entscheidungen im Hinblick auf die Patientensicherheit und Behandlungsentscheidungen nicht davon beeinflusst wurden. (AMPLIFY-EXT)

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach zwölf Monaten unabhängig davon, ob die Patienten die Studienmedikation erhielten. Einem Patienten wurde dann und nur dann ein Ereignis zugeschrieben, wenn dem Teilnehmer mindestens ein Element des Kombinationsendpunkts wiederfuhr.

Ein fehlender Wert des Endpunkts entstand, wenn das Eintreten eines Ereignisses vor dem 331. Tag nicht eingetreten ist. Fehlende Werte wurden imputiert, wobei unterstellt wurde, dass das Ereignis eingetreten ist.

Die Auswertung erfolgte auf Basis des Datensatzes der primären Wirksamkeit (PWD). Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, da alle randomisierten Patienten zur Auswertung des Endpunkts berücksichtigt wurden. Es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen. Darüber hinaus gibt es keinen sonstigen Aspekt, der das Verzerrungspotential beeinflusst. (AMPLIFY-EXT)

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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. (AMPLIFY-EXT)

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

**Endpunkt: Symptomatische nicht-tödliche LE**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. Alle Todesursachen werden von dem ICAC (Independent Central Adjudication Committee) in verblindeter Weise beurteilt und in drei Kategorien klassifiziert: VTE-bedingter Tod, kardiovaskuläre Mortalität oder sonstige Todesfälle. Das Eintreten der symptomatischen nicht-tödlichen LE wurde von dem ICAC in verblindeter Weise bewertet. Das ICAC bewertete alle Indexereignisse (proximale TVT und/oder LE) und u.a. alle Verdachtsfälle von neu- oder wieder eintretenden venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen und Todesfälle, die während der Studie oder in der Nachbehandlungsphase auftraten. Die Analyse der Endpunkte erfolgte auf der Grundlage der Bewertungen des ICAC. Die Bewertung durch das ICAC sollte einen konsistenten Prozess über alle Studienzentren hinweg ermöglichen. Die Prüfarzte erhielten keine Ergebnisse durch das ICAC, so dass Entscheidungen im Hinblick auf die Patientensicherheit und Behandlungsentscheidungen nicht davon beeinflusst wurden. (AMPLIFY-EXT)

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach zwölf Monaten unabhängig davon, ob die Patienten die Studienmedikation erhielten.

Ein fehlender Wert des Endpunkts entstand, wenn das Eintreten eines Ereignisses vor dem 331. Tag nicht eingetreten ist. Fehlende Werte wurden imputiert, wobei unterstellt wurde, dass das Ereignis eingetreten ist.

Die Auswertung erfolgte auf Basis des Datensatzes der primären Wirksamkeit (PWD). Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, da alle randomisierten Patienten zur Auswertung des Endpunkts berücksichtigt wurden. Es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

Darüber hinaus gibt es keinen sonstigen Aspekt, der das Verzerrungspotential beeinflusst.  
(AMPLIFY-EXT)

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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. (AMPLIFY-EXT)

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

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

**Endpunkt: Schwere Blutung****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

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

---

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

---

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach zwölf Monaten. Der Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD) umfasst nur die randomisierten und behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats bekommen haben, hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes.

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

---

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

---

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

---

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

---

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

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Klinisch relevante nicht schwere Blutung****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

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

---

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

---

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach zwölf Monaten. Der Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD) umfasst nur die randomisierten und behandelten Patienten, die mindestens

---

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

eine Dosis des Prüfpräparats bekommen haben, hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes.

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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. (AMPLIFY-EXT)

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

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

### Endpunkt: Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. Das Eintreten von schweren oder klinisch relevanten nicht schweren Blutungen wurde durch das ICAC (Independent Central Adjudication Committee) in verblindeter Weise beurteilt. Das ICAC bewertete alle Indexereignisse (proximale TVT und/oder LE)

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

und u.a. alle Verdachtsfälle von neu- oder wieder eintretenden venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen und Todesfällen, die während der Studie oder in der Nachbehandlungsphase auftraten. Das ICAC bewertete auch alle möglichen Blutungsereignisse und kategorisierte die bewerteten Blutungen in schwere, schwere oder klinisch relevante nicht schwere oder kleinere Blutungen. Die Ergebnisse der Bewertung stellen die Basis der finalen Analyse dar. Dem ICAC wurden alle für die Bewertung notwendigen Informationen zur Verfügung gestellt. Die Bewertung durch das ICAC sollte einen konsistenten Prozess über alle Studienzentren hinweg ermöglichen. Die Prüffärzte erhielten keine Ergebnisse durch das ICAC, so dass Entscheidungen im Hinblick auf die Patientensicherheit und Behandlungsentscheidungen nicht davon beeinflusst wurden. (AMPLIFY-EXT)

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach zwölf Monaten. Der Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD) umfasst nur die randomisierten und behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats bekommen haben, hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes.

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

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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. (AMPLIFY-EXT)

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:



---

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

---

## Endpunkt: Kleinere Blutung

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

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

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach zwölf Monaten. Der Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD) umfasst nur die randomisierten und behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats bekommen haben, hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes.

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

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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. (AMPLIFY-EXT)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Alle Blutungen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

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

---

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

---

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach zwölf Monaten. Der Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD) umfasst nur die randomisierten und behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats bekommen haben, hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes.

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

---

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

---

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

---

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

---

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

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. Wenn die Gruppenteilung 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 und 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. (AMPLIFY-EXT)

---

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

---

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach zwölf Monaten. Der Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD) umfasst nur die randomisierten und behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats bekommen haben, hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes.

Die Auswertung erfolgte auf Basis des Sicherheitsanalysen-Datensatzes (SAD). Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als fehlende Daten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde jedoch eingehalten, da der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5% ist. Es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln

---

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

lassen. Darüber hinaus gibt es keinen sonstigen Aspekt, der das Verzerrungspotential beeinflusst. (AMPLIFY-EXT)

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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. (AMPLIFY-EXT)

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

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

### Endpunkt: Schwerwiegende UE (SUE)

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. 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 und 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. (AMPLIFY-EXT)

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach zwölf Monaten. Der Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD) umfasst nur die randomisierten und behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats bekommen haben, hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes.

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

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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. (AMPLIFY-EXT)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Therapieabbruch wegen UE****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. 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 und 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. (AMPLIFY-EXT)

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach zwölf Monaten. Der Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD) umfasst nur die randomisierten und behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats bekommen haben, hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes.

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

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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. (AMPLIFY-EXT)

---

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. (AMPLIFY-EXT)

---

**Endpunkt: Thrombozytopenie****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. Der Endpunkt Thrombozytopenie wird auf Basis der Evidenz eines klinischen Dossiers (zum Beispiel eine Krankenhausakte) von dem ICAC (Independent Central Adjudication Committee) bewertet. Das ICAC bewertete alle Indexereignisse (proximale TVT und/oder LE) und u.a. alle Verdachtsfälle von neu- oder wieder eintretenden venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen, Todesfälle und die folgenden Ereignisse von besonderem Interesse: akuter Myokardinfarkt, akuter Schlaganfall, Thrombozytopenie, die während der Studie oder in der Nachbehandlungsphase auftraten. Darüber hinaus entscheidet das ICAC, ob das Ereignis mit einem disseminierten Thrombose-Syndrom verbunden ist. Die Bewertung durch das ICAC sollte einen konsistenten Prozess über alle Studienzentren hinweg ermöglichen. Die Prüfarzte erhielten keine Ergebnisse durch das ICAC, so dass Entscheidungen im Hinblick auf die Patientensicherheit und Behandlungsentscheidungen nicht davon beeinflusst wurden. (AMPLIFY-EXT)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach zwölf Monaten. Der Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD) umfasst nur die randomisierten und behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats bekommen haben, hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes.

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

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**



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

ja     unklar     nein

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. (AMPLIFY-EXT)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Akuter Myokardinfarkt**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. Der Endpunkt akuter Myokardinfarkt wird auf Basis der klinischen Zustände von dem ICAC (Independent Central Adjudication Committee) bewertet. Das ICAC bewertete alle Indexereignisse (proximale TVT und/oder LE) und u.a alle Verdachtsfälle von neu- oder wieder eintretenden venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen, Todesfällen und die folgenden Ereignisse von besonderem Interesse: akuter Myokardinfarkt, akuter Schlaganfall, Thrombozytopenie, die während der Studie oder in der Nachbehandlungsphase auftraten. Die Bewertung durch das ICAC sollte einen konsistenten Prozess über alle Studienzentren hinweg ermöglichen. Die Prüfarzte erhielten keine Ergebnisse durch das ICAC, so dass Entscheidungen im Hinblick auf die Patientensicherheit und Behandlungsentscheidungen nicht davon beeinflusst wurden. (AMPLIFY-EXT)

---

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

---

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach zwölf Monaten. Der Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD) umfasst nur die randomisierten und behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats bekommen haben, hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes.

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

---

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

---

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

---

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

---

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

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Akuter Schlaganfall****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung, lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu dieser Information. Der Endpunkt akuter Schlaganfall wird von dem ICAC (Independent Central Adjudication Committee) bewertet. Das ICAC bewertete alle Indexereignisse (proximale TVT und/oder LE) und u.a. alle Verdachtsfälle von neu- oder wieder eintretenden venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen, Todesfällen und die folgenden Ereignisse von besonderem Interesse: akuter Myokardinfarkt, akuter Schlaganfall, Thrombozytopenie, die während der Studie oder in der Nachbehandlungsphase auftraten. Darüber hinaus entscheidet das ICAC, ob das Ereignis mit einem disseminierten Thrombose-Syndrom verbunden ist. Die Bewertung durch das ICAC sollte einen konsistenten Prozess über alle Studienzentren hinweg ermöglichen. Die Prüfarzte erhielten keine Ergebnisse durch das ICAC, so dass Entscheidungen im Hinblick auf die Patientensicherheit und Behandlungsentscheidungen nicht davon beeinflusst wurden. Weder die Patienten, das klinische Personal, das administrative Studienpersonal noch in die Studie eingebundene Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers hatten Zugang zur Gruppenzuteilung. Lediglich das Randomisierungszentrum hatte Zugang zu solchen Zuweisungen. (AMPLIFY-EXT)

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Bewertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip ab Randomisierung bis zum Ende des geplanten Behandlungszeitraums nach zwölf Monaten. Der Sicherheitsanalysen-Datensatz (SAD) umfasst nur die randomisierten und behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats bekommen haben, hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes.

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

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

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. (AMPLIFY-EXT)

---

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

---

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

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen . Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A: Verzerrungsaspekte 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 Anzeichen 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:

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).

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

**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:

---

---

### **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 kodierten 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:

---

---

### **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 Anzeichen 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).

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

**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 behandelnden Personen

#### 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:

---

---

#### behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. 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 behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen eintreten. 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*

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

- *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 Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung 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 dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

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 Endpunkts, 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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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.

Begründung für die Einstufung:

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene 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:** \_\_\_\_\_**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**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i d. R. ITT-Analyse,*



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

siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen 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:

---



---

### 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 Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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:

---

**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.

Begründung für die Einstufung:

---

---