

Studiensteckbrief:

Langfristige Behandlung mit **ELIQUIS**[®] bei Patient:innen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern:

Ergebnisse innerhalb der Open-
label-Verlängerung von AVERROES

Benz A. P. et al., Thromb Haemost 2021; 121(04): 518-528

AVERROES
Open-label-
Verlängerung
ELIQUIS[®]
vs. Aspirin

Langfristige Behandlung mit **ELIQUIS®** bei Patient:innen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern: Ergebnisse innerhalb der Open-label-Verlängerung von AVERROES

Benz A. P. et al., Thromb Haemost 2021; 121(04): 518-528

Hintergrund AVERROES:

Orale Antikoagulation ist wirksam bei der Verringerung thromboembolischer Ereignisse bei Hochrisikopatient:innen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF*), birgt jedoch ein erhöhtes Blutungsrisiko.

AVERROES¹ war eine randomisierte Doppelblindstudie, in der ELIQUIS® im Vergleich zu Aspirin zur Vorbeugung von Schlaganfällen oder systemischen Embolien bei Patient:innen mit VHF* und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor für Schlaganfälle getestet wurde. Die Patient:innen waren für eine Vitamin-K-Antagonisten (VKA)-Therapie ungeeignet.

Einschlusskriterien:

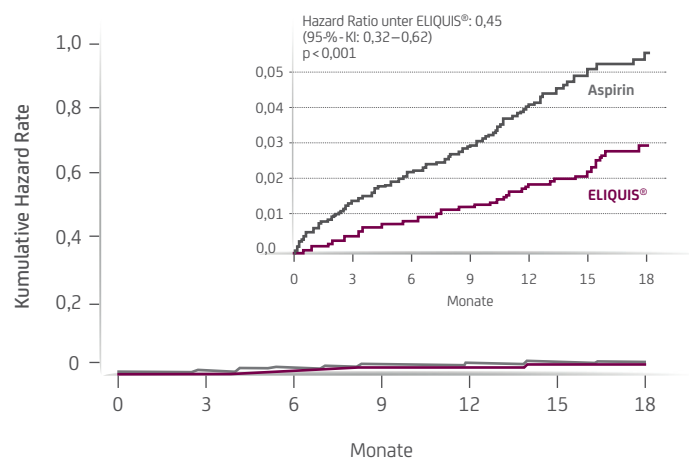
- Alter \geq 50 Jahre
- permanentes, paroxysmales oder persistierendes VHF[†]
- \geq 1 der Schlaganfallrisikofaktoren:
 - früherer Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA)
 - Alter \geq 75 Jahre
 - behandelter arterieller Bluthochdruck
 - behandelter Diabetes mellitus
 - Herzinsuffizienz NYHA (New York Heart Association)-Klasse \geq 2
 - linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) \leq 35 %
 - periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- Therapie mit VKA ausgeschlossen[§]

Ergebnisse AVERROES:

Im Vergleich zu Aspirin verringerte ELIQUIS® signifikant das Risiko eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie (Hazard Ratio (HR) unter ELIQUIS®, 0,45; 95 % Konfidenzintervall (KI), 0,32–0,62; $p < 0,001$), und zeigte ein vergleichbares Risiko für schwere Blutungen[§] (HR unter ELIQUIS®, 1,13; 95 % KI, 0,74–1,75; $p = 0,57$) (**Abb. 1, 2**).

Aufgrund der eindeutigen Überlegenheit von ELIQUIS® bzgl. des primären Wirksamkeitsendpunktes empfahl das *Data and Safety Monitoring Board* nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 1,1 Jahren die vorzeitige Beendigung der Studie.¹

Schlaganfall oder systemische Embolie

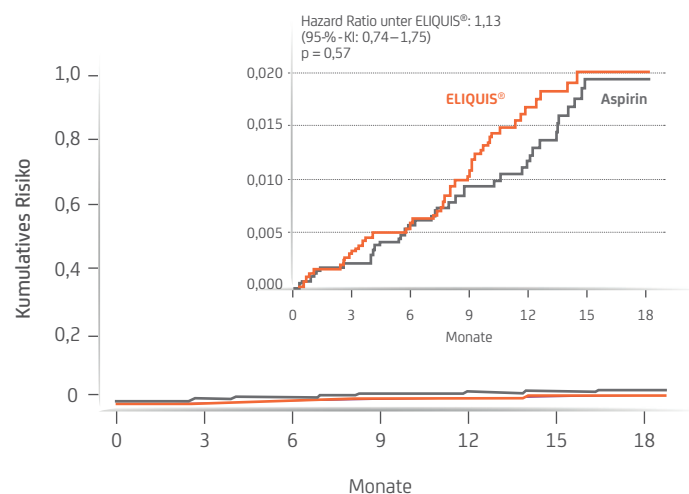


Anzahl der gefährdeten Patient:innen

ELIQUIS®	2808	2758	2566	2125	1522	615
Aspirin	2791	2716	2530	2112	1543	628

Abb. 1: Kumulatives Risiko für Schlaganfall/systemische Embolie (primäre Wirksamkeitsendpunkte)

Schwere Blutungen



Anzahl der gefährdeten Patient:innen

ELIQUIS®	2808	2759	2566	2120	1521	622
Aspirin	2791	2738	2557	2140	1571	642

Abb. 2: Kumulatives Risiko für schwere Blutungen[§] (primärer Sicherheitsendpunkt)



Bristol Myers Squibb™



Eliquis®
Apixaban

AVERROES Open-label-Verlängerung

Hintergrund:

Nach Abschluss von ELIQUIS®^{§1} wurde eine Langzeit-Open-Label-Verlängerung (LTOLE) der Studie eingeleitet, um Studienteilnehmer:innen die Möglichkeit zu geben, weiterhin ELIQUIS® zu erhalten, bis es lokal verfügbar wurde. Die Studie beschreibt die langfristigen Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit von ELIQUIS® bei VHF^{†,‡}-Patient:innen innerhalb der Open-label-Verlängerung.²

Einschlusskriterien:

- Patient:innen, die während AVERROES entweder ELIQUIS® oder Aspirin erhalten haben
- Überleben nach Abschluss der AVERROES Studie und Behandlung in Zentren, die an der Open-label-Verlängerung teilnehmen
- Die Patient:innen durften die Studienmedikation nicht dauerhaft oder vorübergehend (für mehr als 30 Tage) seit der letzten AVERROES-Studienuntersuchung abgesetzt haben
- Alle weiteren Kriterien entsprachen denen der AVERROES-Studie (siehe vorherige Seite)

Median Nachbeobachtungszeit 1,1 Jahre AVERROES (Doppelblindstudie)

Median Nachbeobachtungszeit 3 (2,5–3,5) Jahre Open-label-Verlängerungsstudie

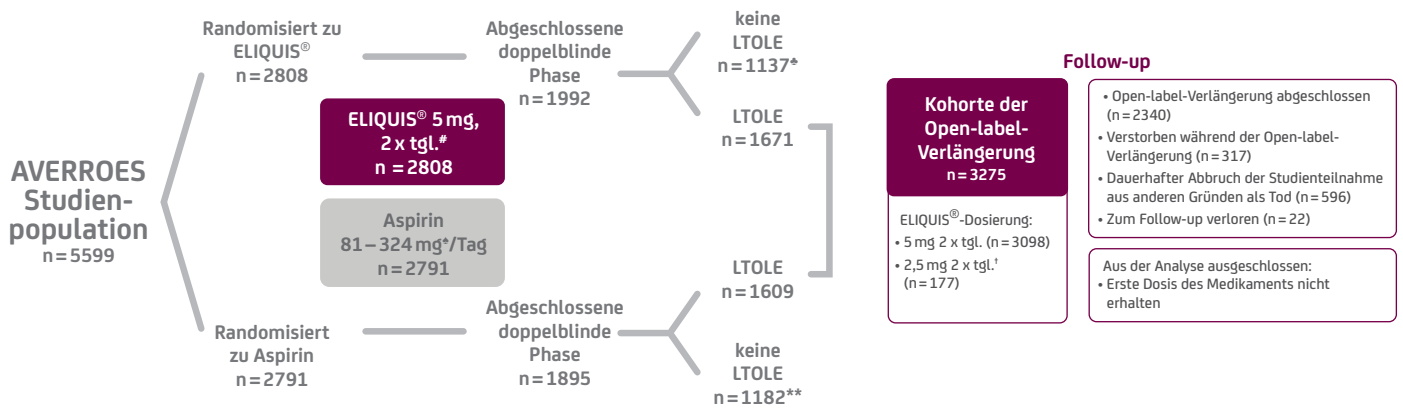
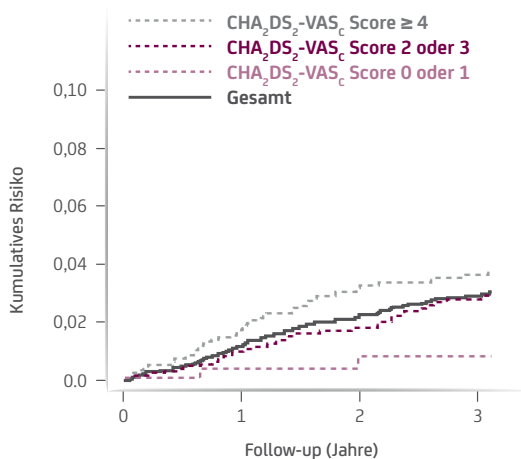


Abb. 3: Studiendesign von AVERROES und der AVERROES Open-label-Verlängerung (LTOLE); adaptiert nach 1

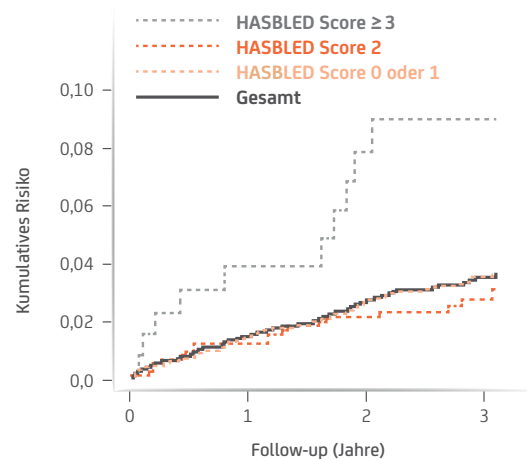
Ergebnisse AVERROES Open-label-Verlängerung:

Schlaganfall oder systemische Embolie



Anzahl der gefährdeten Patient:innen				
Score ≥ 4	1334	1189	1008	677
Score 2 oder 3	1628	1516	1359	841
Score 0 oder 1	313	298	266	166
Gesamt	3275	3003	2633	1684

Schwere Blutungen



Anzahl der gefährdeten Patient:innen				
Score ≥ 3	134	111	84	51
Score 2	737	670	572	368
Score 0 oder 1	2403	2213	1963	1257
Gesamt	3275	2995	2620	1677

Abb. 4: Unbereinigte Kaplan-Meier-Kurven für ausgewählte Ergebnisse der AVERROES Open-label-Verlängerung.

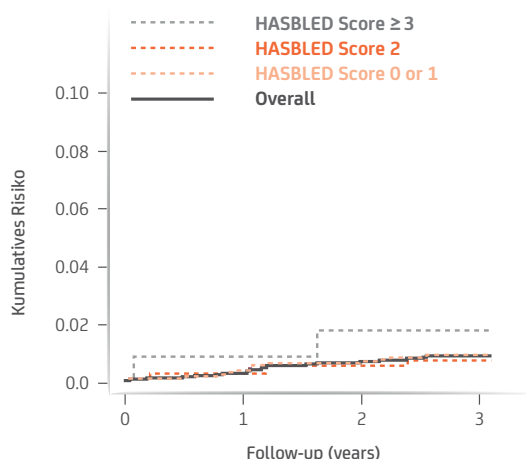
† 2,5 mg für Patient:innen mit mind. 2 der folgenden Merkmale: • Alter: ≥ 80 Jahre • Körpergewicht: ≤ 60 kg • Serumkreatininlevel: ≥ 133 µmol/L (1,5 mg/dl)

‡ 81-mg-Tablette 1–4 x/Tag nach Ermessen behandelnden Arztes

** Wenn Patient:innen nicht für die AVERROES Open-label-Verlängerung in Frage kamen oder die Teilnahme ablehnten, wurden sie aus der AVERROES Open-label-Verlängerung entlassen und die Standardmedikation außerhalb der Studie wieder aufgenommen.

Ergebnisse innerhalb der Open-label-Verlängerung

Hämorrhagischer Schlaganfall



Anzahl der gefährdeten Patient:innen	Score ≥ 3	Score 2	Score 0 or 1	Overall
Score ≥ 3	134	112	86	53
Score 2	737	674	576	371
Score 0 or 1	2403	2227	1985	1272
Overall	3275	3014	2650	1697

Abb. 5: Nicht-adjustiertes kumulatives Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall (sekundärer Sicherheitsendpunkt); gesamt oder abhängig vom HAS-BLED Score.

Schlussfolgerungen:

AVERROES:

Bei Patient:innen mit VHF*, die ungeeignet für eine Therapie mit VKA waren, reduzierte ELIQUIS® die Rate an Schlaganfällen/systemischen Embolien um 55 % verglichen mit Aspirin, ohne das Risiko für schwere Blutungen zu erhöhen. Behandelt man 1000 Patient:innen für 1 Jahr mit ELIQUIS®, könnten im Vergleich zu Aspirin 21 Schlaganfälle/systemische Embolien und 33 Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Ursachen verhindert werden.⁹

AVERROES Open-label-Verlängerung:

Nach Abschluss der Open-label-Verlängerung von AVERROES waren die jährlichen Raten von Schlaganfällen oder systemischen Embolien, hämorrhagischen Schlaganfällen und schweren Blutungen so niedrig wie die, die während der Behandlung mit ELIQUIS® in AVERROES beobachtet wurden.

Die Daten der AVERROES Open-label-Verlängerung Studie belegen die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von ELIQUIS® bei VHF*-Patient:innen.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

- Die Rate an Schlaganfällen oder systemischen Embolien betrug während der Open-label-Verlängerung 1,0% pro Jahr, und die jährlichen Raten an schweren Blutungen (Abb. 4) und hämorrhagischen Schlaganfällen (Abb. 5) lagen bei 1,2 bzw. 0,3%.
- Zusätzliche Analysen nach CHA₂DS₂-VASC, HAS-BLED zeigen die Wirksamkeit von ELIQUIS® in klinisch relevanten Patient:innengruppen mit VHF* (Abb. 4, 5).

Abkürzungen

ASS = Acetylsalicylsäure; CHA₂DS₂-VASC-Score = Risiko-Score zur Abschätzung des Schlaganfall-Risikos; HAS-BLED Score = Risiko-Score zur Abschätzung des Blutungsrisikos; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LTOLE = Long Term Open Label Extension VHF = Vorhofflimmern; NYHA = New York Heart Association; TIA = Transitorische ischämische Attacke; VKA = Vitamin-K-Antagonisten

Fußnoten

- * Nicht-valvuläres Vorhofflimmern
- † Dokumentiert in den letzten 6 Monaten oder durch 12-Kanal-EKG am Tag des Screenings
- ‡ Therapie mit VKA voraussichtlich oder erwiesenermaßen ungeeignet für Patient:in
- § Gemäß den Kriterien der Internationalen Gesellschaft für Thrombose und Hämostase (ISTH-Blutungen)
- # 2,5 mg für Patient:innen mit mind. 2 der folgenden Merkmale: Alter: ≥ 80 Jahre, Körpergewicht: ≤ 60 kg, Serumkreatinin: ≥ 133 µmol/L (1,5 mg/dl)
- ♣ 81-mg-Tablette 1–4 x/Tag nach Ermessen der behandelnden Ärzt:innen
- ♠ Wenn Patient:innen nicht für die AVERROES Open-label-Verlängerung in Frage kamen oder die Teilnahme ablehnten, wurden sie aus der AVERROES Open-label-Verlängerung entlassen und die Standardmedikation außerhalb der Studie wieder aufgenommen
- ♣ Nach Ergebnissen der Intention-to-Treat-Analyse

Referenzen

- Conolly SJ et al., N Engl J Med 2011; 364:806-817 2. Benz A. P. et al., Thromb Haemost 2021; 121(04): 518-528

Elquis 2,5 mg Filmtabletten. Elquis 5 mg Filmtabletten. **Wirkstoff:** Apixaban. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 2,5 mg bzw. 5 mg Apixaban. Sonst. Bestandteile: Lactose, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Titandioxid, Triacetin, Elquis 2,5 mg zusätzlich: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O; Elquis 5 mg zusätzlich: Eisen(III)-oxid. **Anwendungsgebiete:** Prophylaxe v. Schlaganfällen u. systemischen Embolien bei erw. Pat. mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern u. einem o. mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall o. TIA in der Anamnese, Alter ≥75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥II), Behandlung v. tiefen Venenthrombosen (TVT) u. Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe v. rezidivierenden TVT und LE bei Erw. Elquis 2,5 mg zusätzlich: Prophylaxe venöser Thromboembolien bei erw. Pat. nach elektiven Hüft- o. Kniegelenkersatzoperationen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff o.e.d. sonst. Bestandteile; akute klinisch relevante Blutung; Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie u. einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. Läsionen o. klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden (z.B. akute o. kürzl. aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien m. hohem Blutungsrisiko, kürzl. aufgetretene Hirn- o. Rückenmarksverletzungen, kürzl. erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark o. Augen, kürzl. aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte o. vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen o. größere intraspinale o. intrazerebrale vaskuläre Anomalien). Gleichzeitige Anwendung anderer Antikoagulanzen z.B. UFH, niedermol. Heparine, Heparinderivate, orale Antikoagulanzen außer bei Umstellung der Antikoagulation oder mit UFH in Dosen um die Durchgängigkeit e. zentralvenösen o. arteriellen Katheters zu erhalten oder während einer Katheterablation. **Nebenwirkungen:** *Häufig:* Anämie, Thrombozytopenie; Blutungen am Auge (einschließlich Bindehautblutung); Blutungen, Hämatome, Hypotonie (einschließlich Blutdruckabfall während des Eingriffs); Epistaxis; Übelkeit, Gastrointestinale Blutung, Blutung im Mundraum, Rektalblutung, Zahnfleischblutung; erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, erhöhte Alanin-Aminotransferase; Hautausschlag; Hämaturie; Abnormale vaginale Blutung, urogenitale Blutung; Kontusion. *Gelegentlich:* Überempfindlichkeitsreaktionen, allergisches Ödem, anaphylaktische Reaktion, Pruritus; Gehirnblutung; Intraabdominalblutung; Hämoptyse; Hämorrhoidalblutung; Hämatochezie; abnormale Leberfunktionstests, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Blutwerte für alkalische Phosphatase, erhöhte Blutwerte für Bilirubin; Alopezie, Muskelblutung; Blutung an der Applikationsstelle; Okkultes Blut positiv; Postoperative Blutung (einschließlich postoperatives Hämatom, Wundblutung, Hämatom an Gefäßpunktionsstelle und Blutung an der Kathetereinstichstelle), Wundsekretion, Blutungen an der Inzisionsstelle (einschließlich Hämatom an der Inzisionsstelle), intraoperative Blutung, Traumatische Blutung. *Selten:* Blutung der Atemwege; Retroperitoneale Blutung. *Sehr selten:* Erythema multiforme. *Nicht bekannt:* Angioödem, kutane Vasculitis. **Weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254 - Blanchardstown Corporate Park 2 - Dublin 15, D15 T867, Irland. v14

66060_3625B_CV-DE-2200012_2208_PRRK