

Studiensteckbrief:

## Langfristige Behandlung mit **ELIQUIS**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup>  
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.

AVERROES<sup>1</sup> 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:

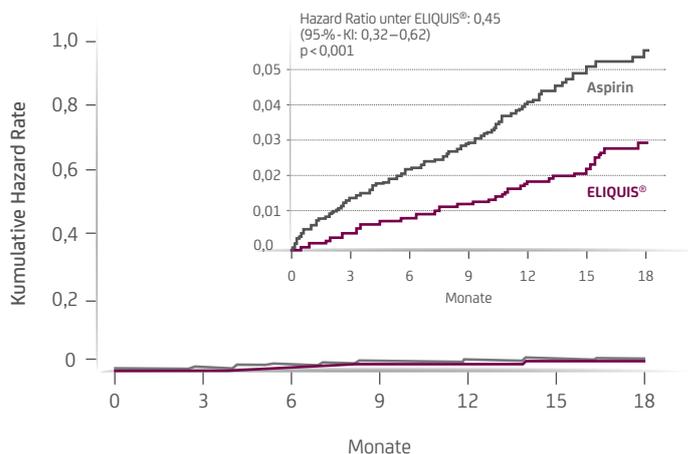
- Alter  $\geq$  50 Jahre
- permanentes, paroxysmales oder persistierendes VHF<sup>†</sup>
- $\geq$  1 der Schlaganfallrisikofaktoren:
  - früherer Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA)
  - Alter  $\geq$  75 Jahre
  - behandelter arterieller Bluthochdruck
  - behandelter Diabetes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

## 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<sup>§</sup> (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.<sup>1</sup>

## Schlaganfall oder systemische Embolie

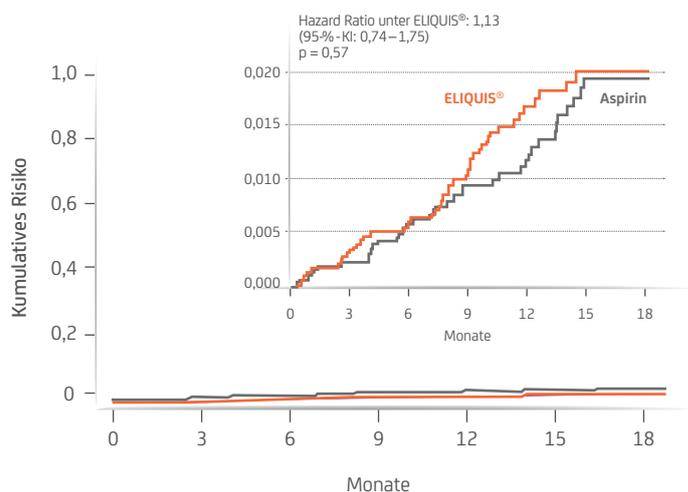


### Anzahl der gefährdeten Patient:innen

|          |      |      |      |      |      |     |
|----------|------|------|------|------|------|-----|
| 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<sup>§</sup> (primärer Sicherheitsendpunkt)



Bristol Myers Squibb™



Eliquis®  
Apixaban

# AVERROES Open-label-Verlängerung

## Hintergrund:

Nach Abschluss von ELIQUIS®<sup>§1</sup> 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<sup>†,‡</sup>-Patient:innen innerhalb der Open-label-Verlängerung.<sup>2</sup>

## 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

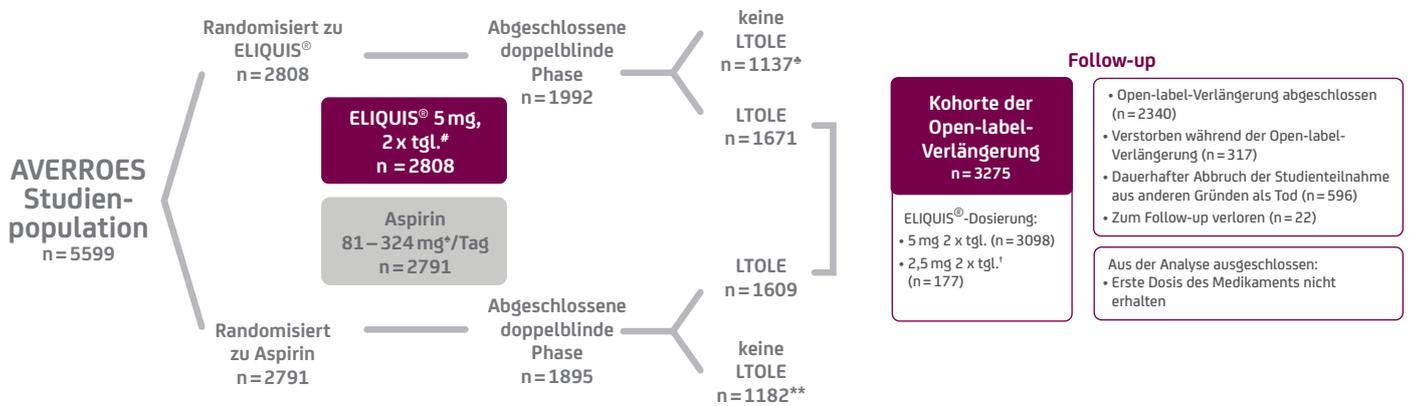
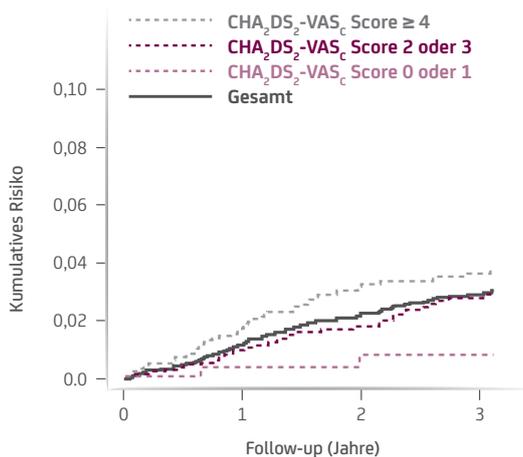


Abb. 3: Studiendesign von AVERROES und der AVERROES Open-label-Verlängerung (LTOLE); adaptiert nach 1

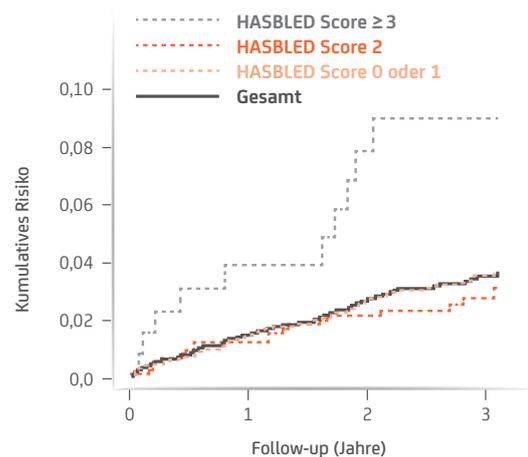
## Ergebnisse AVERROES Open-label-Verlängerung:

### 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.

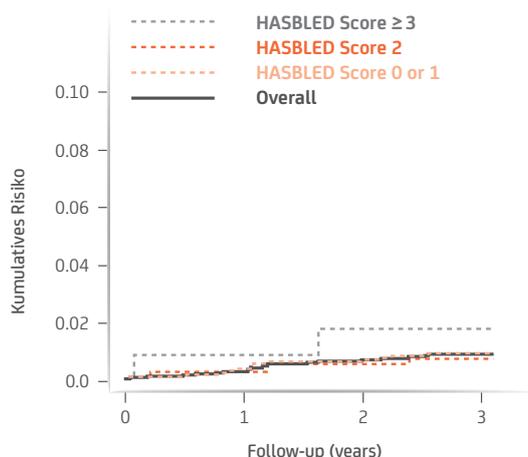
† 2,5 mg für Patient:innen mit mind. 2 der folgenden Merkmale: • Alter: ≥ 80 Jahre • Körpergewicht: ≤ 60 kg • Serumkreatininlevel: ≥ 133 µmol/L (1,5 mg/dl)

‡ 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 wurde wieder aufgenommen.

# Ergebnisse innerhalb der Open-label-Verlängerung

## Hämorrhagischer Schlaganfall



| Anzahl der gefährdeten Patient:innen | 134  | 112  | 86   | 53   |
|--------------------------------------|------|------|------|------|
| Score $\geq 3$                       | 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.<sup>9</sup>

### 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 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, HAS-BLED zeigen die Wirksamkeit von ELIQUIS® in klinisch relevanten Patient:innengruppen mit VHF\* (Abb. 4, 5).

### Abkürzungen

ASS = Acetylsalicylsäure; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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:  $\geq 80$  Jahre, Körpergewicht:  $\leq 60$  kg, Serumkreatinin:  $\geq 133$   $\mu\text{mol/L}$  (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 H<sub>2</sub>O; 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  $\geq 75$  Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse  $\geq$  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