

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

Der G-BA hat mit Schreiben vom 14.12.2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Apixaban gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

#### **Fragestellung**

Die Nutzenbewertung von Apixaban wurde gemäß Zulassung für die folgende Indikation durchgeführt: zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. Die Bewertung erfolgte im Vergleich zu Enoxaparin (patientenindividuell optimiert) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. In die Bewertung sind ausschließlich direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingegangen.

#### **Ergebnisse**

Insgesamt lagen 2 relevante Studien vor. In der Studie ADVANCE-2 wurden Patienten mit einer elektiven Kniegelenkersatzoperation eingeschlossen, in der Studie ADVANCE-3 Patienten mit einer elektiven Hüftgelenkersatzoperation. Beide Studien wurden doppelblind durchgeführt und beinhalteten jeweils eine Behandlungsperiode (Knie  $12 \pm 2$  Tage; Hüfte  $35 \pm 3$  Tage) und eine Nachbehandlungsperiode von  $60 \pm 5$  Tagen. Für die Bewertung wurde soweit möglich das Ergebnis der Gesamtperiode herangezogen, d. h. die Kombination aus Behandlungs- und Nachbehandlungsperiode. Das Verzerrungspotenzial beider Studien wurde sowohl auf Studienebene als auch für die einzelnen Endpunkte als niedrig eingestuft. Beide Studien wurden metaanalytisch zusammengefasst. Bei vorliegender Heterogenität erfolgte die Bewertung auf Ebene der Einzelstudie, d. h. für Patienten mit elektiver Kniegelenks- oder Hüftgelenkersatzoperation getrennt. Auf Grundlage der somit vorliegenden Evidenz (2 Studien) konnten aus den Daten grundsätzlich Belege, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden, sofern nicht endpunktspezifische Aspekte die Aussagekraft abschwächten.

#### ***Mortalität***

Das Ergebnis der Meta-Analyse für den Endpunkt Mortalität war nicht statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von Apixaban ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass beide Studien aufgrund der Studiendauer und der Anzahl der eingeschlossenen Patienten nicht dafür ausgelegt waren, Unterschiede zwischen den Therapien zu diesem Endpunkt nachweisen zu können.

#### ***Morbidität***

##### ***Lungenembolie***

Die Ergebnisse für Lungenembolien wurden aufgrund bestehender Heterogenität ( $p < 0,2$ ) nicht metaanalytisch zusammengefasst. Auf Basis der Einzelstudienergebnisse zeigte sich in

der ADVANCE-2-Studie (Knie-OP) ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Apixaban. In der ADVANCE-3-Studie (Hüft-OP) war die Rate an Lungenembolien unter Enoxaparin zwar erhöht, das Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant. Die Resultate werden als Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Apixaban für diesen Endpunkt bei Patienten mit einer elektiven Kniegelenksersatzoperation gewertet. Für Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation ist ein Zusatznutzen von Apixaban für den Endpunkt Lungenembolien nicht belegt.

#### *Symptomatische tiefe Beinvenenthrombosen (TVT)*

Bei der Bewertung dieses Endpunkts wurden distale und proximale symptomatische TVT zusammen berücksichtigt, wobei der Anteil an Patienten mit einer proximalen symptomatischen – und damit schwereren – TVT höher war (ca. 59 %). Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Endpunkt symptomatische tiefe Beinvenenthrombosen war statistisch signifikant zugunsten von Apixaban. Ein Zusatznutzen von Apixaban für den Endpunkt symptomatische tiefe Beinvenenthrombose ist damit belegt.

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine Studiendaten vor. Ein Zusatznutzen von Apixaban ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

#### ***Nebenwirkungen – Blutungsereignisse***

Im Folgenden werden die Ergebnisse der eingeschlossenen Blutungsendpunkte dargestellt. Da für die Gesamtperiode zu den Blutungsendpunkten keine Auswertung vorlag, erfolgt die Bewertung auf Basis der Behandlungsperiode. Dies erscheint insgesamt unkritisch, da die Ereignisraten in der Nachbehandlungsperiode für alle Blutungsendpunkte relativ gering im Vergleich zur Behandlungsperiode waren. Die Beurteilung des Zusatznutzens erfolgt zusammenfassend für den Komplex Blutungsereignisse.

#### *Größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen*

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Endpunkt größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen in der Behandlungsperiode war nicht statistisch signifikant.

#### *Größere Blutungen*

Das Ergebnis der Meta-Analyse für den Endpunkt größere Blutungen in der Behandlungsperiode war nicht statistisch signifikant.

#### *Klinisch relevante nicht größere Blutungen*

Das Ergebnis der Meta-Analyse für den Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutungen war für die Behandlungsperiode nicht statistisch signifikant. Allerdings zeigte sich für diesen Endpunkt in der vom Institut berechneten Meta-Regression ein Hinweis ( $p < 0,2$ ) auf eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Für Patienten  $\geq 75$  Jahre zeigten die Ergebnisse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Apixaban. Dabei lassen sich die

Subgruppenunterschiede hauptsächlich auf Patienten mit einer elektiven Hüftgelenkersatzoperation (ADVANCE-3) zurückführen. In dieser Studie war der Unterschied zwischen Apixaban und Enoxaparin in der Altersgruppe  $\geq 75$  Jahre am stärksten ausgeprägt. In den beiden anderen Altersgruppen ( $< 65$  Jahre;  $\geq 65$  bis  $< 75$  Jahre) zeigte sich für beide Studien sowie in der metaanalytischen Zusammenfassung der beiden Studien jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis.

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE) – Blutungen*

Die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Blutungen für die Behandlungsperiode wurden aufgrund bestehender Heterogenität ( $p < 0,2$ ) nicht metaanalytisch zusammengefasst. Eine weitere Untersuchung der Heterogenität war in diesem Fall nicht notwendig, da das Ergebnis beider Einzelstudien nicht statistisch signifikant war.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Blutungen*

Die Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Blutungen wurden aufgrund bestehender Heterogenität ( $p < 0,2$ ) nicht metaanalytisch zusammengefasst. Auf Basis der Einzelstudienresultate zeigte sich in der ADVANCE-3-Studie ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Apixaban. In der ADVANCE-2-Studie war die Rate an SUE-Blutungen unter Enoxaparin zwar erhöht, das Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant.

#### ***Zusammenfassung der Ergebnisse für Blutungsereignisse***

Zusammenfassend ist ein größerer oder geringerer Schaden von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin für den Komplex Blutungsereignisse nicht belegt. Dies ist wie folgt begründet:

Für Patienten mit elektiver Kniegelenkersatzoperation zeigte sich bei keinem der untersuchten Blutungsendpunkte ein statistisch signifikantes Ergebnis. Dies gilt sowohl für die Gesamtanalysen als auch für die Subgruppenanalysen.

Bei Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Apixaban für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Blutungen. Dieses Resultat wurde jedoch nicht durch weitere Ergebnisse anderer Blutungsendpunkte gestützt. Für Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation von 75 Jahren und älter zeigte sich demgegenüber ein Vorteil für klinisch relevante nicht größere Blutungen unter Apixaban. Auch dieses – vermeintlich widersprüchliche – Resultat gegenüber den Ergebnissen bei SUE-Blutungen wurde nicht durch weitere Ergebnisse anderer Blutungsendpunkte gestützt. Insgesamt waren die Ergebnisse für den Komplex Blutungsereignisse nicht aussagekräftig genug, um einen größeren oder geringeren Schaden von Apixaban für diese Patientengruppe abzuleiten.

#### ***Nebenwirkungen – sonstige Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen***

Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE und Therapieabbrüche wegen UE ergab sich das Problem, dass jeweils auch Patienten mit

TVT erfasst wurden. In den beiden Studien ADVANCE-2 und ADVANCE-3 sollten jedoch alle Patienten entgegen der klinischen Praxis auch dann einer Phlebografie unterzogen werden, wenn keine TVT-Symptome vorlagen. Dadurch wurde eine Vielzahl asymptomatischer TVT diagnostiziert, wodurch auch die Ereignisrate bei den 3 Endpunkten UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE potenziell beeinflusst wurde. Weder im Dossier des pU noch in den Studienberichten lagen jedoch Ergebnisse zu UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE vor, bei denen Patienten mit TVT *nicht* berücksichtigt wurden. Allerdings enthielten die Studienberichte zu allen 3 Endpunkten Angaben dazu, bei wie vielen Patienten mindestens ein als TVT klassifiziertes Ereignis auftrat. Daraus ließ sich zumindest abschätzen, ob durch die Erfassung von TVT das jeweilige Ergebnis maßgeblich beeinflusst wurde. Auch der Nutzenendpunkt „Lungenembolien“ wurde bei den Endpunkten UE und SUE erfasst. Da die erwähnte Phlebografie jedoch nicht zu einer Diagnostik asymptomatischer Lungenembolien führt und überdies die Ereignisrate als UE oder SUE erfasster Lungenembolien in beiden Studien jeweils deutlich unterhalb 0,5 % lag, ist nicht davon auszugehen, dass hierdurch das Ergebnis zu UE / SUE maßgeblich beeinflusst wurde.

#### *Gesamtrate UE*

In der Meta-Analyse der beiden Studien zur Gesamtrate UE zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Apixaban (Behandlungsperiode). Auch die Meta-Analyse zu als TVT klassifizierten UE zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Apixaban. Der absolute Unterschied der Ereignisraten lag in den beiden Analysen in einer ähnlichen Größenordnung (ca. 2 bis 3 %). Das Ergebnis zur Gesamtrate UE wurde demnach potenziell maßgeblich durch die Erfassung von TVT beeinflusst. Insgesamt ergibt sich daher kein Beleg für einen geringeren Schaden von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin bezüglich der Gesamtrate UE.

#### *Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)*

Die Meta-Analyse der beiden Studien zur Gesamtrate SUE in der Behandlungsperiode zeigte heterogene Ergebnisse ( $p < 0,2$ ). Aufgrund der heterogenen Datenlage wurde der Einfluss der als SUE erfassten TVT auf Einzelstudienebene beurteilt. Die beiden Einzelstudien zeigten jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis, sowohl für die Gesamtrate SUE als auch für die als SUE erfassten TVT. Bei der Studie ADVANCE-2 lag die absolute Differenz der Ereignisraten mit ca. 1 % zugunsten von Apixaban in ähnlicher Größenordnung wie die der als TVT erfassten SUE. Bei der Studie ADVANCE-3 zeigte sich in der Gesamtrate SUE ein numerischer Unterschied zuungunsten von Apixaban, bei den als SUE erfassten TVT hingegen ein numerischer Unterschied zugunsten von Apixaban. Insgesamt ergibt sich aus der geschilderten Datenlage kein Beleg für einen geringeren oder größeren Schaden von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin bezüglich der Gesamtrate SUE.

#### *Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben*

Die Anteile von Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, unterschieden sich zwischen Apixaban und Enoxaparin bei beiden Studien nicht maßgeblich.

Das Ergebnis der Meta-Analyse war nicht statistisch signifikant und es lag keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor. Die Ereignisrate der Therapieabbrüche aufgrund einer TVT unterschied sich in beiden Studien zwischen den Behandlungsgruppen praktisch nicht, sodass nicht davon auszugehen ist, dass die Erfassung von Therapieabbrüchen aufgrund TVT das Ergebnis dieses Endpunkts maßgeblich beeinflusst hat. Insgesamt ist ein größerer oder geringerer Schaden von Apixaban für den Endpunkt Therapieabbrüche wegen UE nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Apixaban wie folgt bewertet:

Für erwachsene **Patienten mit elektiver Kniegelenkersatzoperation** ergibt die Datenlage einen Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban im Endpunkt symptomatische tiefe Beinvenenthrombosen und einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Apixaban im Endpunkt Lungenembolien. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens bzw. des geringeren Nutzens auf Endpunktniveau unter Berücksichtigung von Endpunktkategorien und Effektgrößen eingeschätzt. Es verbleiben positive und negative Ergebnisse unterschiedlichen Ausmaßes und unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit. Auf der Seite des Zusatznutzens ergibt sich ein Beleg mit dem Ausmaß gering (symptomatische TVT). Dem steht ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen mit dem Ausmaß beträchtlich gegenüber (Lungenembolien). Auf Einzelstudienebene (ADVANCE-2) steht jedoch ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis im Endpunkt symptomatische TVT einem statistisch signifikanten Ergebnis im Endpunkt Lungenembolien gegenüber. Daher lässt sich aus den vorliegenden Daten aus Sicht des Instituts insgesamt nicht ableiten, dass der Zusatznutzen auf der einen Seite den geringeren Nutzen auf der anderen Seite überwiegt. **Zusammenfassend gibt es für Patienten mit elektiver Kniegelenkersatzoperation keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin.**

Für erwachsene **Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation** ergibt die Datenlage einen Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban hinsichtlich symptomatischer tiefer Beinvenenthrombosen. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau unter Berücksichtigung von Endpunktkategorien und Effektgrößen eingeschätzt. Es verbleibt ein positives Ergebnis zugunsten von Apixaban mit dem Ausmaß gering und der Wahrscheinlichkeit Beleg (symptomatische TVT). Eine Abwägungsentscheidung ist nicht erforderlich. **Zusammenfassend gibt es für Patienten mit elektiver Hüftgelenkersatzoperation einen Beleg für einen Zusatznutzen (Ausmaß gering) von Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enoxaparin.**

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.