

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Apixaban (neues Anwendungsgebiet) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.08.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Apixaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Die Behandlung von Patienten mit hämodynamisch instabiler LE ist gemäß Zulassung nicht Teil der Bewertung.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie besteht zur Initial-Behandlung einer TVT bzw. LE aus niedermolekularen Heparinen (NMH) und für die (parallel einzuleitende) Sekundärprophylaxe rezidivierender TVT bzw. LE aus einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist zu beachten, dass NMH für diese Indikationen zugelassen sein sollen und die Wirkstoffe in den für die jeweilige Indikation zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert eingesetzt werden sollen.

Für die Bewertung ergeben sich 2 Fragestellungen, die sich aus der Indikation und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Tabelle 2 zeigt die Fragestellungen in der Übersicht.

Tabelle 2: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Apixaban (neues Anwendungsgebiet)

Fragestellung	Indikation	Dosierung Apixaban	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen	2-mal täglich 10 mg über 7 Tage, dann 2-mal täglich 5 mg	NMH (Enoxaparin) mit parallel einzuleitendem VKA (Warfarin)
2	Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)	2-mal täglich 2,5 mg	VKA

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. LE: Lungenembolie; NMH: niedermolekulares Heparin; TVT: tiefen Venenthrombose; VKA: Vitamin-K-Antagonist

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien mit einer Minstdauer von 3 Monaten vorgenommen.

Ergebnisse

Fragestellung 1: Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe

In die Bewertung ging die AMPLIFY-Studie (CV185056) ein.

Die AMPLIFY-Studie war eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte und multizentrische Studie mit einer Behandlungsphase von 6 Monaten und einer Nachbeobachtungsphase von 30 Tagen.

In die Studie wurden insgesamt 5395 Patienten zu Apixaban (N = 2691) und Enoxaparin / Warfarin (N = 2704) randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Indexereignis durchgeführt (symptomatische proximale TVT oder symptomatische LE [mit oder ohne TVT]).

Patienten, die aufgrund transienter Risikofaktoren ein geringeres Rezidivrisiko aufweisen und entsprechend der Fachinformation mindestens 3 Monate und weniger als 6 Monate mit Apixaban behandelt werden, sind in der Studie nicht berücksichtigt.

Apixaban wurde entsprechend der deutschen Zulassung über 7 Tage 2-mal täglich mit 10 mg und anschließend 2-mal täglich mit 5 mg bis zu 6 Monate verabreicht. Das in der Studie eingesetzte NMH war Enoxaparin (1 mg/kg jede 12 h bis International Normalized Ratio [INR] ≥ 2) über einen Zeitraum von ≥ 5 Tage, und der eingesetzte VKA war Warfarin (Dosierung auf INR-Zielbereich 2,0 bis 3,0) über 6 Monate.

Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wurde für die AMPLIFY-Studie als niedrig eingestuft.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und Enoxaparin / Warfarin. Für diesen Endpunkt ist ein Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin / Warfarin nicht belegt.

Morbidität

Kombinierter Endpunkt: symptomatische, rezidivierende venöse Thromboembolie (VTE; nicht tödliche TVT oder nicht tödliche LE) oder Gesamtmortalität

Für den kombinierten Endpunkt symptomatische, rezidivierende VTE (nicht tödliche TVT oder nicht tödliche LE) oder Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und Enoxaparin / Warfarin.

Da sich bei den Einzelkomponenten nicht tödliche TVT und nicht tödliche LE relevante Effektmodifikationen zeigen, wird der kombinierte Endpunkt für die Gesamtaussage nicht weiter betrachtet.

Symptomatische nicht tödliche TVT

Für den Endpunkt symptomatische nicht tödliche TVT zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und Enoxaparin / Warfarin.

Allerdings zeigt sich für symptomatische nicht tödliche TVT ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Body-Mass-Index (BMI; Interaktionstest $p = 0,164$). Daher werden die Ergebnisse nach BMI separat betrachtet. Aus den Subgruppenanalysen ergibt sich für den Endpunkt symptomatische nicht tödliche TVT ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Apixaban bei Patienten mit einem BMI von $> 28 \text{ kg/m}^2$ im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin. Bei Patienten mit einem BMI von $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ ist für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin belegt.

Symptomatische nicht tödliche LE

Für den Endpunkt symptomatische nicht tödliche LE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und Enoxaparin / Warfarin.

Allerdings zeigt sich für symptomatische nicht tödliche LE durch das Merkmal BMI ein Beleg für eine Effektmodifikation (Interaktionstest $p = 0,005$). Daher werden die Ergebnisse nach BMI separat betrachtet. Aus den Subgruppenanalysen ergibt sich für den Endpunkt symptomatische nicht tödliche LE für Patienten mit einem BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin. Für Patienten mit einem BMI $> 28 \text{ kg/m}^2$ ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der AMPLIFY-Studie nicht erhoben. Hieraus ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin.

Nebenwirkungen

Kombinierter Endpunkt: Größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen

Für den kombinierten Endpunkt größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin.

Der kombinierte Endpunkt setzt sich aus schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Ereignissen zusammen. Der Anteil der nicht schwerwiegenden Ereignisse ist dabei deutlich größer als der Anteil der schwerwiegenden Ereignisse, weshalb sich die Aussage zum Zusatznutzen für den kombinierten Endpunkt nach der Endpunktkategorie für nicht

schwerwiegende Ereignisse orientieren würde. Gegenüber der Bewertung der Einzelkomponente „klinisch relevante nicht größere Blutungen“ würde der kombinierte Endpunkt jedoch keine Zusatzinformation zum Ausmaß des Zusatznutzens liefern (in beiden Fällen Ausmaß beträchtlich). Der kombinierte Endpunkt wird für die Gesamtaussage daher nicht weiter betrachtet.

Größere Blutungen

Für den Endpunkt größere Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin.

Für den Endpunkt größere Blutungen ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin.

Klinisch relevante nicht größere Blutungen

Für den Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutungen zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin.

Für den Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutungen ergibt sich ein Beleg für einen geringeren Schaden von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin, obwohl lediglich Ergebnisse einer Studie vorliegen. Dies begründet sich aus den dafür geforderten, zusätzlich erfüllten Kriterien: neben der besonderen Qualität der Studie ist der zugehörige p-Wert sehr klein ($p < 0,001$) und es zeigen sich konsistente Ergebnisse über die geografischen Regionen hinweg (keine relevante Interaktion: $p = 0,364$).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin.

Allerdings zeigt sich für den Endpunkt SUE durch das Merkmal Indexereignis ein Hinweis auf Effektmodifikation (Interaktionstest $p = 0,140$). Daher werden die Ergebnisse nach Indexereignis separat betrachtet. Aus den Subgruppenanalysen ergibt sich für den Endpunkt SUE ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin für Patienten mit einem Indexereignis nur TVT.

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und Enoxaparin / Warfarin. Für diesen Endpunkt ist ein größerer oder geringerer Schaden durch Apixaban im Vergleich mit Enoxaparin / Warfarin nicht belegt.

Fragestellung 2: Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE

Da der pU für die Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE mit Antikoagulanzen keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Fragestellung 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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet.

Fragestellung 1: Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe mit mindestens 6-monatiger Behandlungsdauer

In der Gesamtschau verbleiben positive und negative Effekte, die zum Teil von den Effektmodifikatoren BMI und Indexereignis abhängig sind. Für den BMI werden 2 Effektmodifikationen berücksichtigt, weshalb die Abwägung der positiven und negativen Effekte im Folgenden getrennt für Patienten mit einem BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ und $> 28 \text{ kg/m}^2$ vorgenommen wird.

Patienten mit einem BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$

Bei Patienten mit einem BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ gibt es für den Endpunkt symptomatische nicht tödliche LE einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Apixaban mit dem Ausmaß beträchtlich. Das Therapieziel von Apixaban im neuen Anwendungsgebiet ist die Behandlung von TVT und LE sowie die Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Daher führt der geringere Schaden von Apixaban, der bei den Blutungsendpunkten beobachtet wird, in der Gesamtbetrachtung nicht zu einem Zusatznutzen von Apixaban. Insgesamt ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit einem BMI $\leq 28 \text{ kg/m}^2$.

Patienten mit einem BMI $> 28 \text{ kg/m}^2$

Für Patienten mit einem BMI $> 28 \text{ kg/m}^2$ zeigen sich in der Gesamtschau positive Effekte sowohl im Nutzenbereich (symptomatische nicht tödliche TVT: Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen), als auch im Bereich der Nebenwirkungen (größere Blutungen: Hinweis auf einen geringeren Schaden [Ausmaß beträchtlich]; klinisch relevante nicht größere Blutungen: Beleg für einen geringeren Schaden [Ausmaß beträchtlich]). Demgegenüber steht lediglich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden (Ausmaß gering) für Patienten mit dem Indexereignis TVT aufgrund häufiger auftretender SUE. Letzterer stellt in der Gesamtschau die positiven Effekte nicht infrage. Insgesamt ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem Ausmaß beträchtlich für Patienten mit einem BMI $> 28 \text{ kg/m}^2$.

Fragestellung 2: Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE

Zur Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE lagen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Apixaban ist für diese Fragestellung nicht belegt.

Zusammenfassung

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Apixaban.

Tabelle 3: Apixaban – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Indikation	Dosierung Apixaban	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Population	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen	2-mal täglich 10 mg über 7 Tage, dann 2-mal täglich 5 mg	NMH (Enoxaparin) mit parallel einzuleitendem VKA (Warfarin)	Patienten mit BMI ≤ 28 kg/m ²	Zusatznutzen nicht belegt
			Patienten mit BMI > 28 kg/m ²	Beleg für einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE)	2-mal täglich 2,5 mg	VKA	Patienten nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit Antikoagulanzen	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.
 BMI: Body-Mass-Index; LE: Lungenembolie; NMH: niedermolekulares Heparin; TVT: tiefe Venenthrombose; VKA: Vitamin-K-Antagonist

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