

IQWiG-Berichte – Nr. 274

Apixaban
(Addendum zum Auftrag A14-28)

Addendum

Auftrag: G15-01
Version: 1.0
Stand: 27.01.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Apixaban
(Addendum zum Auftrag A14-28)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

13.01.2015

Interne Auftragsnummer:

G15-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Astrid Seidl
- Anja Schwalm
- Sarah Mostardt
- Andreas Gerber-Grote

Schlagwörter: Apixaban, Venöse Thromboembolie, Pulmonale Embolie, Venöse Thromboembolie, Nutzenbewertung

Keywords: Apixaban, Venous Thromboembolism, Pulmonary Embolism, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Zusätzliche Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers	2
2.2 Angaben zur GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	4
2.3 Zusammenfassung und Schlussfolgerung.....	5
3 Literatur	6

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Inzidenz und Prävalenz pro Jahr von VTE nach Angaben des pU	3

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LE	Lungenembolie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
TVT	tiefe Venenthrombose
VTE	venöse Thromboembolie

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 13.01.2015 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A14-28 (Apixaban – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1]) beauftragt.

Apixaban wird u. a. angewendet zur Behandlung der venösen Thromboembolie (VTE), die sich in tiefer Venenthrombose (TVT) und / oder Lungenembolie (LE) manifestiert, sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen [2].

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Apixaban wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) mit seiner Stellungnahme vom 22.12.2014 [3] ergänzende unpublizierte Auswertungen zu Patientenzahlen an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [4].

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens neu vorgelegten Auswertungen beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Über die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Zusätzliche Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Der pU beschreibt im Dossier [4] und in seiner Stellungnahme [3], dass die Datenlage in der zugrundeliegenden Indikation unzureichend ist und daher die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation schwierig abschätzbar sei. Im Dossier stellt der pU daher zusätzlich zu literaturgestützten Angaben [5] auch Ergebnisse aus einer IMS-Disease-Analyzer-Auswertung [6] von Versorgungsdaten dar. Diese Auswertungen zu Inzidenz und Prävalenz sind – wie auch in der Dossierbewertung [1] beschrieben – mit Unsicherheit behaftet. Die Limitationen zeigen sich insbesondere darin: ausschließliche Berücksichtigung ambulanter Fälle, Unklarheit bei den zugrunde gelegten ICD-10-Codes und fehlende Angaben zur medikamentösen Behandlung der Fälle. Dies beschreibt der pU auch selbst in seiner Stellungnahme [3]. Auch das methodische und rechnerische Vorgehen in der IMS-Disease-Analyzer-Auswertung konnte nicht vollständig nachvollzogen werden. Die Ergebnisse der Auswertung zur Inzidenz und Prävalenz weichen erheblich von den Ergebnissen in den anderen Quellen ab [5,7]. In der Dossierbewertung [1] konnten die Ergebnisse zur Inzidenz und Prävalenz aus der IMS-Disease-Analyzer-Auswertung nicht als plausibel eingestuft werden. Es ist daher zu begrüßen, dass der pU im Stellungnahmeverfahren eine neue Datenbankstudie [8] eingereicht hat.

Darstellung der neu vorgelegten Auswertung

Die nachgereichte Studie von Health Analytics beruht auf Abrechnungsdaten von Versicherten der Deutschen Betriebskrankenkassen aus den Jahren 2012 und 2013. Für die Auswertung wurde nach Aussagen des pU eine für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentative Stichprobe von ca. 4 000 000 Versicherten gezogen, stratifiziert nach Alter und Geschlecht. Im Gegensatz zur IMS-Disease-Analyzer-Studie wurde nicht nur die ambulante, sondern auch die stationäre Versorgung betrachtet. Zusätzlich wurden Diagnose- und Arzneiverordnungsdaten zeitlich verknüpft [8].

Die Ergebnisse zu Inzidenz und Prävalenz von VTE aus der nachgereichten Studie von Health Analytics für die Jahre 2012 und 2013 bezogen auf erwachsene Versicherte in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sind in Tabelle 1 dargestellt:

Tabelle 1: Inzidenz und Prävalenz pro Jahr von VTE nach Angaben des pU^a

		Rate pro 1000 pro Jahr [95 %-KI]	Anzahl Patienten in Deutschland pro Jahr [95 %-KI]	Anzahl Patienten in der GKV pro Jahr [95 %-KI]^b
Inzidenz 2012	VTE	1,67 [1,63-1,72]	112 227 [109 208-115 306]	97 637 [95 011-100 316]
Inzidenz 2013	VTE	1,95 [1,90-2,00]	130 917 [127 576-134 325]	113 898 [110 991-116 863]
Prävalenz 2012	VTE	3,53 [3,46-3,60]	236 771 [232 417-241 192]	205 991 [202 203-209 837]
Prävalenz 2013	VTE	4,13 [4,06-4,20]	276 895 [272 085-281 758]	240 899 [236 714-245 129]
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall; VTE: venöse Thromboembolien a: Geringe Abweichungen in der Tabelle im Vergleich zur Auswertung von Health Analytics können in der Darstellung durch Rundungen entstehen. b: GKV-Anteil ca. 87% [9]				

Bewertung der neu vorgelegten Auswertung

Die Methode und die Rechenschritte sind insgesamt umfangreicher und transparenter beschrieben als in der im Dossier beschriebenen IMS-Disease-Analyzer-Studie. Alle dargestellten Rechenschritte sind nachvollziehbar.

Dennoch bleiben auch in der Health-Analytics-Studie offene Fragen bzw. methodische Schwächen erkennbar: In der Auswertung wird ein Index-Event definiert durch das Quartal, in dem erstmalig eine VTE Diagnose [I80.0-I80.3] und mindestens eine Verschreibung der Wirkstoffe Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran, Phenprocoumon oder Warfarin dokumentiert ist. Methodisch ist nicht klar, warum die Beobachtungszeit auf 2 Quartale nach einem Index-Event beschränkt wird. Weiterhin kann die Repräsentativität der Stichprobe, auf deren Grundlage die Berechnungen vollzogen wurden, auf Basis der Angaben des pU nicht beurteilt werden, weil z. B. die zugrunde liegende Alters- und Geschlechtsverteilung in der Auswertung von Health Analytics nicht näher erläutert wird. Insgesamt wären mehr Angaben zu Störgrößen (z. B. Komorbidität), zur Validität, zu Plausibilitätskontrollen sowie eine kritische Analyse und Diskussion der Ergebnisse wünschenswert, wie sie z. B. auch in der Guten Praxis Sekundärdatenanalyse gefordert werden [10].

Die Inzidenzrate für Deutschland für die Jahre 2012 und 2013 aus der nachgereichten Auswertung von Health Analytics (1,67 bis 1,95/1000) ist im Abgleich mit der im Dossier zitierten Literatur zur Inzidenzrate plausibel (1 bis 2/1000) [5].

Die im Rahmen der neu eingereichten Auswertung von Health Analytics ermittelte Prävalenz für das Jahr 2013 liegt deutlich unter der Prävalenz aus der im Dossier beschriebenen IMS Disease-Analyzer-Studie. Die Prävalenzrate (3,53 bis 4,13/1000) plausibilisiert der pU nicht mit einer Studie. Jedoch ist diese in der Größenordnung vergleichbar mit einer Prävalenzrate

aus einer durch einen weiteren Stellungnehmenden [11] eingereichten Studie von Deitelzweig et al. (4,2/1000) [7]. Allerdings ist diese Studie nur eingeschränkt repräsentativ, weil die Stichprobe der Studie nur aus einer Datenbank gezogen wurde, die US-amerikanische Patienten mit einer vom Arbeitgeber mitfinanzierten privaten Krankenversicherung einschließt.

Auch wenn die oben beschriebene Unsicherheit besteht, stellen die Ergebnisse der vom pU nachgereichten Auswertung von Health Analytics eine plausiblere Näherung an die Prävalenz der VTE dar als die im Dossier beschriebenen Ergebnisse.

2.2 Angaben zur GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Angaben des pU zur Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten befinden sich in seiner Stellungnahme vom 22.12.2014 [3]. Die Angaben und Berechnungen stützen sich auf die Ergebnisse aus der Auswertung von Health Analytics [8].

Als Schätzer für die jährliche Zielpopulation der „Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Sekundärprophylaxe bei Erwachsenen“ (Initialbehandlung) zieht der pU die Anzahl der Neuerkrankungen in der GKV im Jahr 2013 (Inzidenz: 113 898) heran. Diese liegt auch in der Spanne der Anzahl der Zielpopulation für diese Patientengruppe aus dem Dossier. Wie schon in der Dossierbewertung beschrieben, ist die Zahl nachvollziehbar und plausibel, aber aus genannten Gründen mit Unsicherheit (z. B. Repräsentativität der Stichprobe) versehen.

Zur Bestimmung eines Schätzers für die Zielpopulation „Patienten nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit Antikoagulanzen“ (Langzeitprophylaxe) zieht der pU die Neuerkrankungen in der GKV pro Jahr (Inzidenz: 113 898) von der Zahl aller Erkrankten in der GKV im Jahr 2013 (Prävalenz: 240 899) ab. In der Stellungnahme berechnet der pU somit die Anzahl der GKV-Patienten für diese Gruppe mit 127 001. Dieses Vorgehen ist nicht nachvollziehbar. Subtrahiert man die Inzidenz von der Prävalenz fallen alle Patienten, die im Jahr 2013 neu erkrankt sind, aus der Betrachtung heraus. Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird damit unterschätzt. Zielpopulation in dieser Subgruppe („Patienten nach Abschluss einer 6 monatigen Behandlung mit Antikoagulanzen“) sind alle Patienten, die länger als 6 Monate behandelt werden müssen. Daher dürfen nur die Patienten von der Prävalenz subtrahiert werden, die weniger als oder genau 6 Monate behandelt werden. Hierfür liefert der pU aber keine Zahl. Um sich dennoch einer Schätzung zu nähern, könnte man die Patienten mit transienten Risikofaktoren (z. B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung) (5 859 in 2013), die auch in der Auswertung von Health Analytics dargestellt werden, von der Gesamtzahl der im Jahr 2013 Erkrankten (240 899) abziehen. Allerdings stellt diese Schätzung dann eine Obergrenze dar, weil es auch noch andere Patientengruppen gibt, für die eine Behandlungsdauer unter 6 Monaten empfohlen wird [12].

2.3 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Zusammenfassend bleibt die Schätzung zur Anzahl von 113 898 Patienten in der GKV-Zielpopulation „Initial-Behandlung von TVT und LE und parallel einzuleitende Sekundärprophylaxe bei Erwachsenen“ (Initialbehandlung), die in der im Dossier dargestellten literaturgestützten Spanne liegt, nachvollziehbar und plausibel, siehe auch Diehm et al [5]. Die Daten sind aus den in der Dossierbewertung genannten Gründen (vor allem die schwierig zu stellende Diagnose der VTE, allgemein schlechte Datenlage zur Epidemiologie der VTE) jedoch mit Unsicherheit versehen.

Die Zahl der „Patienten nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit Antikoagulanzen“ (Langzeitprophylaxe) wird in der vom pU eingereichten Stellungnahme mit 127 001 Patienten unterschätzt [3]. Zur Näherung an die Zielpopulation schlägt das IQWiG vor die Prävalenz der GKV-Patienten aus dem Jahr 2013 der nachgereichten Health-Analytics-Analyse zu entnehmen und die transienten GKV-Patienten aus dem Jahr 2013 abzuziehen. Jedoch weisen die Daten zur Prävalenz zusätzlich zu den oben genannten allgemeinen Gründen Unsicherheit auf. Dies liegt insbesondere daran, dass die Repräsentativität der Stichprobe auf Basis der Angaben des pU nicht einschätzbar ist und repräsentativen Daten aus der Literatur für Deutschland fehlen.

Über die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apixaban (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB; Dossierbewertung; Auftrag A14-28 [online]. 26.11.2014 [Zugriff: 21.01.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 256). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-28_Apixaban-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Bristol-Myers Squibb. Eliquis 5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 10.09.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Bristol-Myers Squibb, Pfizer Deutschland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 256: Apixaban; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-28. Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/5/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation".
4. Bristol-Myers Squibb, Pfizer Deutschland. Apixaban (Eliquis): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 D; Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 22.08.2014 [Zugriff: 21.01.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-625/2014-08-22_Modul3D_Apixaban.pdf.
5. Diehm C, Noppeney T, Nüllen H. Epidemiologie der venösen Thromboembolie. Gefäßchirurgie 2012; 17(4): 275-279.
6. IMS Health. IMS Disease Analyzer: TTR-Werte bei DVT und PE-Patienten [unveröffentlicht]. 2014.
7. Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J, Schulman KL. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections. Am J Hematol 2011; 86(2): 217-220.
8. Pfizer, Elsevier Health Analytics. Prevalence, incidence and transient treated population of VTE in Germany: final report [unveröffentlicht]. 2014.
9. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 09.2012 [Zugriff: 23.01.2015]. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf.
10. Arbeitsgruppe Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention und der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS): Leitlinien und Empfehlungen [online]. 2012 [Zugriff: 23.01.2015]. URL: <http://www.dgms.de/assets/pdf/GPS3Fassung2012.pdf>.

11. Bayer Vital. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 256: Apixaban; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-28. Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/5/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation".

12. Deutsche Gesellschaft für Angiologie. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie [online]. 01.06.2010 [Zugriff: 23.01.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002_S2_Diagnostik_und_Therapie_der_Venenthrombose_und_der_Lungenembolie_06-2010_2_.pdf.