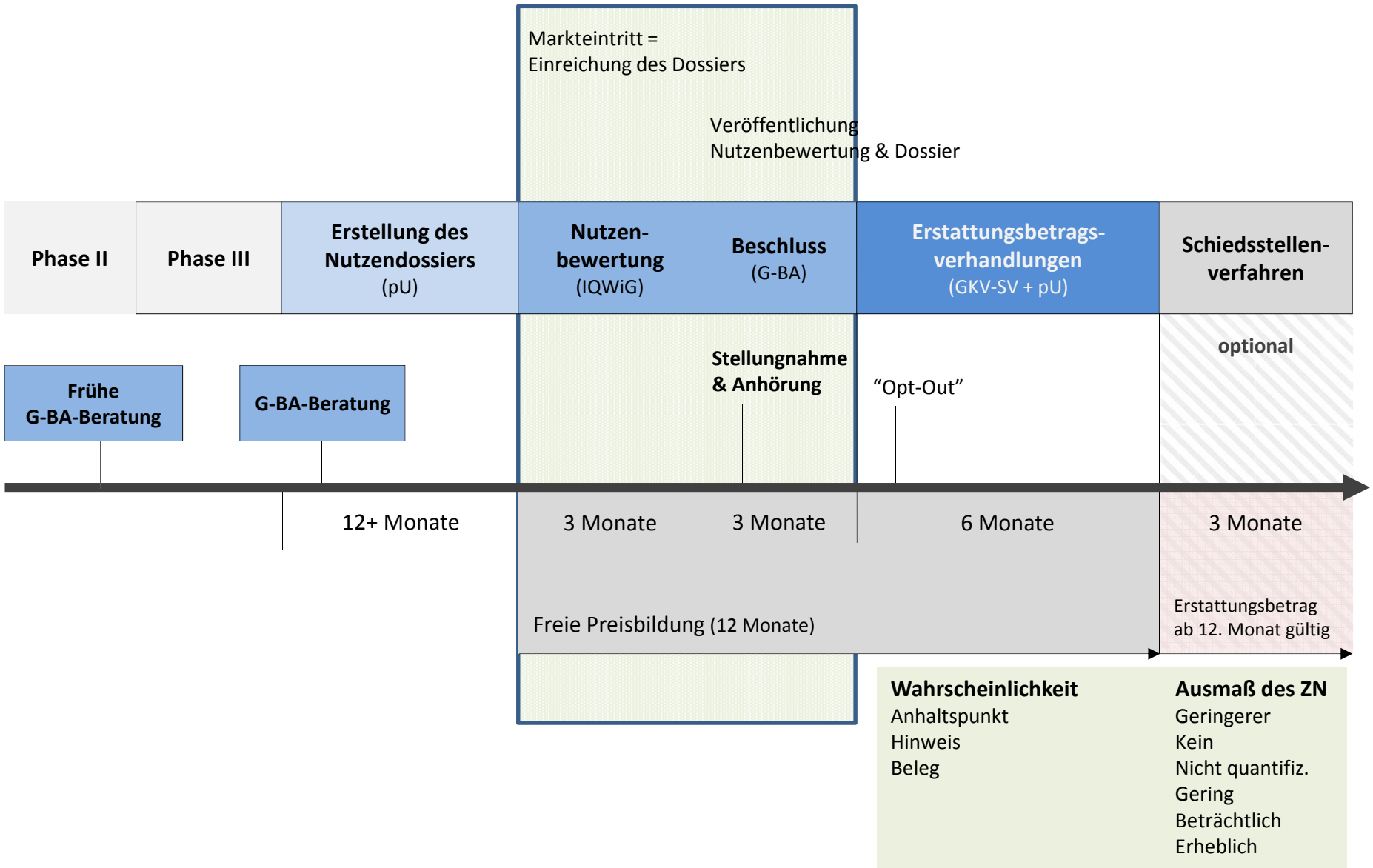
Real World Evidence in der Nutzenbewertung

Sebastian Kloss, Friedhelm Leverkus, Edin Basic

HTA & RWD

- Hintergrund HTA & AMNOG in Deutschland
- Position des IQWiGs zu „RWD“
- RWD/E & HTA – Nutzenbewertung(en) Apixaban

Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)



Nutzenbewertung und RWD/RWE?

IQWiG-Herbst-Symposium 2015
Real World Data zur Nutzenbewertung: Welchen Beitrag könnten Register und Routinedaten liefern?

… ob man mit solchen Daten Erkenntnisse ***zum medizinischen Nutzen von Interventionen*** gewinnen kann?

Nutzenbewertung und RWD/RWE?

Die IQWiG-Position (J. Windeler)

1) Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) bieten für Nutzenfragen das fehlerärmste Studiendesign
2) Alle anderen Designs sind deutlich schlechter, und sie sind in der Praxis bedauerlicherweise noch deutlich schlechter.
3) Probleme, die es bereits bei der zuverlässigen Identifizierung von RCTs gibt potenzieren sich bei anderen Studiendesigns
4) Die Vorstellung, dass nicht-randomisierte Studien per se eine höhere externe Validität haben, ist falsch
5) Die externe Validität ist wertlos, solange man sie auf schlechten, unzuverlässigen Daten aufbaut
6) Das Konzept „Alltag“ und „Real-Life“ ist schlichter Unsinn.

Nutzenbewertung und RWD/RWE?

Wohin führt der Weg? (J. Windeler)

1. Begriff „Real World“ unzutreffend
   „Aus dieser Veranstaltung nehme ich mit, den Begriff „Real World Data” und „Real World Evidence” zu verlassen.“

2. Daten aus nicht-randomisierten Studien für Fragen, für die man keine randomisierten Studien braucht, z.B.:
   - Welche Durchdringung erreichen Arzneimittel
   - Wie viele Patienten sind davon betroffen
   - Was kostet der Wirkstoff, die Indikation, die Vergleichstherapie oder best supportive care

3. Für andere Fragestellungen, die zu Nutzen und Schaden, sind und bleiben RCTs der Goldstandard

Apixaban (Eliquis) – Pt. 1

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apixaban (Prophylaxe von Schlaganfällen)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Apixaban
- **Handelsname:** Eliquis®
- **Therapeutisches Gebiet:** Prophylaxe von Schlaganfällen (Herz-Kreislauf-Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.04.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.04.2013
- **Beschlussfassung:** 20.06.2013
- **Verfahrensstatus:** Verfahren abgeschlossen

Apixaban (Eliquis) – Pt. 1

G-BA Beschluss:

Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien … liegt für Apixaban ein ***Hinweis*** (Aussagesicherheit) ***auf einen geringen*** (Ausmaß) ***Zusatznutzen*** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Auszug aus den tragenden Gründen des G-BA:

… Es bleibt aufgrund der länder- bzw. zentrumsspezifischen Unterschiede ***unklar, inwieweit die Ergebnisse*** der ARISTOTLE-Studie ***die Versorgungssituation*** einer Therapie mit Apixaban bzw. Vitamin-K-Antagonisten (VKA) ***in Deutschland adäquat abbilden***.

Im Versorgungskontext in Deutschland wird im Mittel ein erheblich besserer Wert der INR-Einstellung bei den betroffenen Patienten angenommen, als in der überwiegenden Zahl der Studienzentren in der ARISTOTLE-***Studie***

Apixaban (Eliquis) – Pt. 2

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apixaban (Behandlung und Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Apixaban
- **Handelsname:** Eliquis®
- **Therapeutisches Gebiet:** Behandlung und Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien (Herz-Kreislauf-Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2014
- **Beschlussfassung:** 19.02.2015
- **Verfahrensstatus:** Verfahren abgeschlossen

Apixaban (Eliquis) – Pt. 2

1) Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Deutschen Versorgungsalltag

2) GKV-Patienten in der Zielindikation

Apixaban (Eliquis) – Pt. 2

Welche Datenquelle zur Beantwortung der Fragen?
→ **IMS Disease Analzyer**

- ➕ Laborwerte (INR Werte bei VKA Patienten)
- ➕ Aktualität
- ➖ Keine Verschreibungen
- ➖ Nur ambulante Daten aus Ärztepanel
- ? Repräsentativität

Verfügbare Fachgruppen im IMS® Disease Analyzer

Fachgruppe	# Praxen	# Ärzte	Ärzte-Universum*)	Abdeckung	# Patienten in den letzten 3 Jahren
Hausärzte**	1.262	1.562	55.408	2,8%	4.803.806
Gastroenterologen	50	62	949	6,5%	391.719
Kardiologen	62	89	1728	5,2%	477.143
Pneumologen	32	34	866	3,9%	211.111
Rheumatologen	21	23	384	6,0%	74.172
Diabetologen	59	76	1705	4,5%	226.213
Pädiater	243	306	5850	5,2%	1.169.026
Gynäkologen	262	314	9665	3,2%	1.217.480
Dermatologen	124	150	3548	4,2%	1.648.276
Hals-Nasen-Ohren	138	168	3873	4,3%	1.490.601
Neurologen / Psychiater	203	239	6621	3,6%	802.165
Orthopäden	197	252	6042	4,2%	2.012.583
Urologen	99	128	2734	4,7%	673.519
Gesamt	**2.693**	**3.327**	**97.668**	**3,4%**	**14.971.601**

Apixaban (Eliquis) – Pt. 2

I80.1 (Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis der Vena femoralis) (TVT)
I80.2 (Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis sonstiger tiefer Gefäße der unteren Extremitäten) (TVT)

I80.3 (Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis der unteren Extremitäten, **nicht näher bezeichnet**) (TVT)

I26 (Lungenembolie) (LE)

Apixaban (Eliquis) – Pt. 2

	Schätzer 95 % Konfidenzintervall (ohne I80.3)	Anteil GKV-Versicherte (87 %) (ohne I80.3)	Schätzer 95 % Konfidenzintervall	Anteil GKV-Versicherte (87 %)
Inzidenz 2013	274.982 268.224 – 285.620	239.234 233.355 – 248.489	377.770 368.486 – 392.384	328.660 320.583 – 341.374
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (IMS Health 2014)				

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)*	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)*
Apixaban	80.154 – 377.770	69.734 – 328.660
* es wurden die Angaben zur Inzidenz von Diehm et al. als Untergrenze verwendet und die Angaben aus der retrospektiven Datenbankstudie als Obergrenze, eine Korrektur um die Anzahl hämodynamisch instabiler Patienten erfolgt anhand des relativ großen Wertebereiches nicht.		

Apixaban (Eliquis) – Pt. 2

Aus der IQWiG Nutzenbewertung

Die auf Basis der IMS® Disease Analyzer Auswertung ***ermittelte Patientenpopulation ist mit geschätzten 328.660 Neuerkrankungen wesentlich höher als die auf Basis der Literatur*** erwartete Patientenpopulation.

...

Es werden Patienten, die ausschließlich stationär behandelt werden oder während des Krankenhausaufenthalts versterben, über diese Erhebungsmethode nicht erfasst. Auch bezüglich der Sicherheit der Diagnosestellung gelten hier die oben bereits erwähnten Limitationen.

Überschätzung?
Unterschätzung?!

Apixaban (Eliquis) – Pt. 2

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt … an, dass die AMPLIFY-Studie gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sei. ***Begründet wird dies damit***, dass die Studie u. a. in Deutschland und in westlichen Industrieländern mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurde. Weiterhin wird darauf verwiesen, ***dass die Therapiegüte der zweckmäßigen Vergleichstherapie*** (bestimmt anhand des Ausmaßes der Zeit im therapeutischen Bereich [TTR] von INR 2,0 bis 3,0) ***in der AMPLIFY-Studie*** (Median ca. 60 %, Median in Deutschland ca. 70 %) ***übereinstimmt mit einer*** vom pU in Modul 3 D dargestellten ***aktuellen retrospektiven Datenbankstudie***. Diese Studie wurde in Deutschland durchgeführt und ergab eine mediane TTR von etwa 60 %.

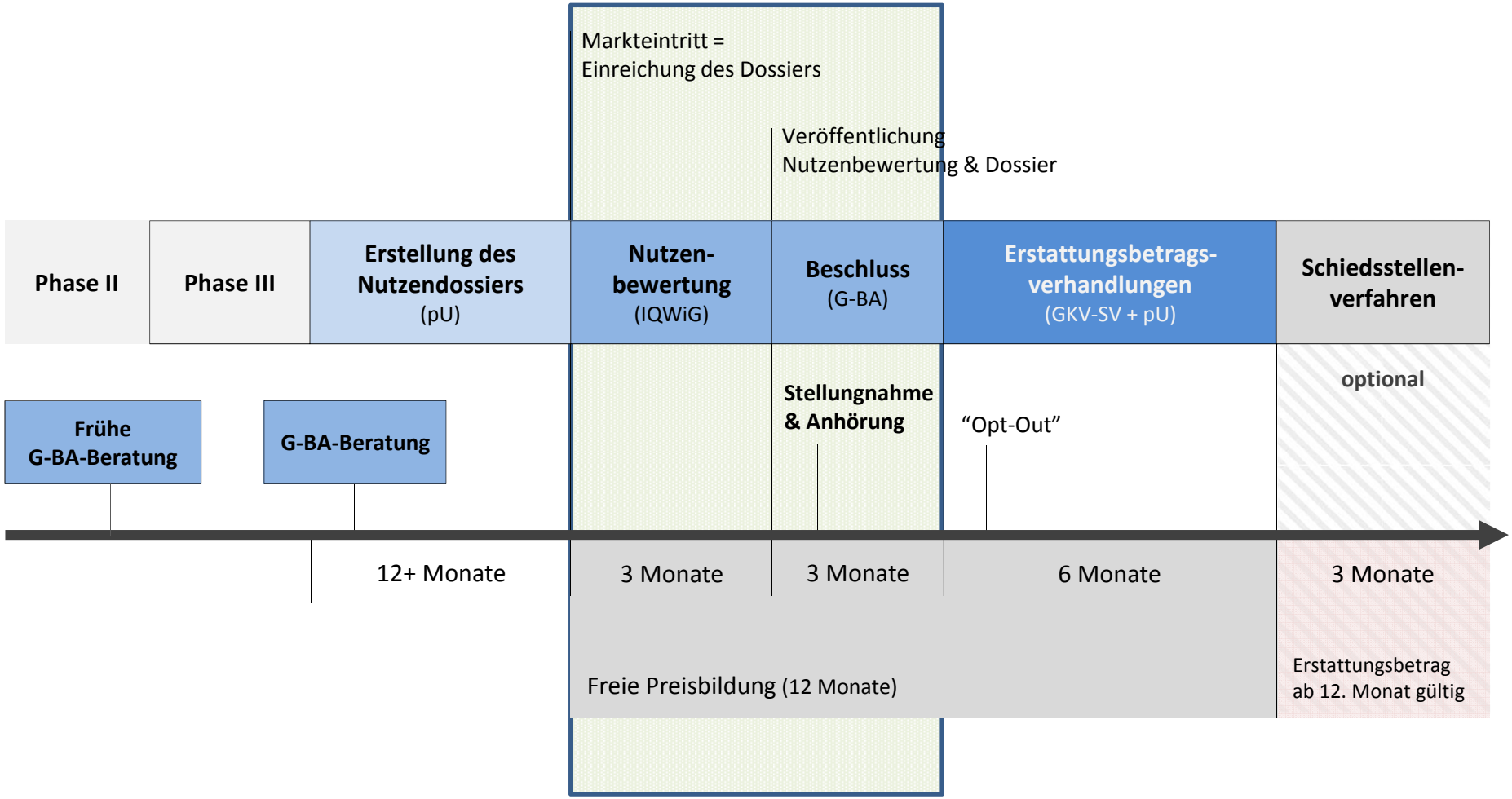
Die vom pU aufgeführten Angaben sind nachvollziehbar. Insgesamt gibt es keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.

Apixaban (Eliquis) – Pt. 2

1) Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Deutschen Versorgungsalltag

2) GKV-Patienten in der Zielindikation

Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)



Unterstützende Datenbankanalyse Nr. 1

Elsevier HRI – Forschungsdatenbank (jetzt: InGef – Institut für angewandte Gesundheitsforschung) mit ca. 3,5 Mio. Versicherten

- ➖ Keine Laborwerte
- ➖ Nur BKKen
- ➕ Krankenhausdaten
- ➕ Verschreibungsdaten
- ➕ repräsentative Stichprobe der BKKen (Alter + Geschlecht)
- ➕ Aktualität

VTE (TVT + PE)	N	Inzidenz pro 1000	Deutsche Population	GKV Population
Transient	299	0,1	6735	5859 (5215 – 6566)
Langzeittherapie	5.510	1,85	124182	108038 (105201 – 110922)
Total 2013	**5.809**	**1,95**	**130917**	**113898 (110991 – 116863)**

Apixaban (Eliquis) – Pt. 2

1) Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Deutschen Versorgungsalltag

2) GKV-Patienten in der Zielindikation

Apixaban (Eliquis) – Pt. 2

G-BA Beschluss:

Für die Initial-Behandlung einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen (für eine Behandlung bis 6 Monate) ***liegt für Apixaban gegenüber Warfarin*** und Enoxaparin ***ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen vor***.

Tragende Gründe:

… natürlich andere

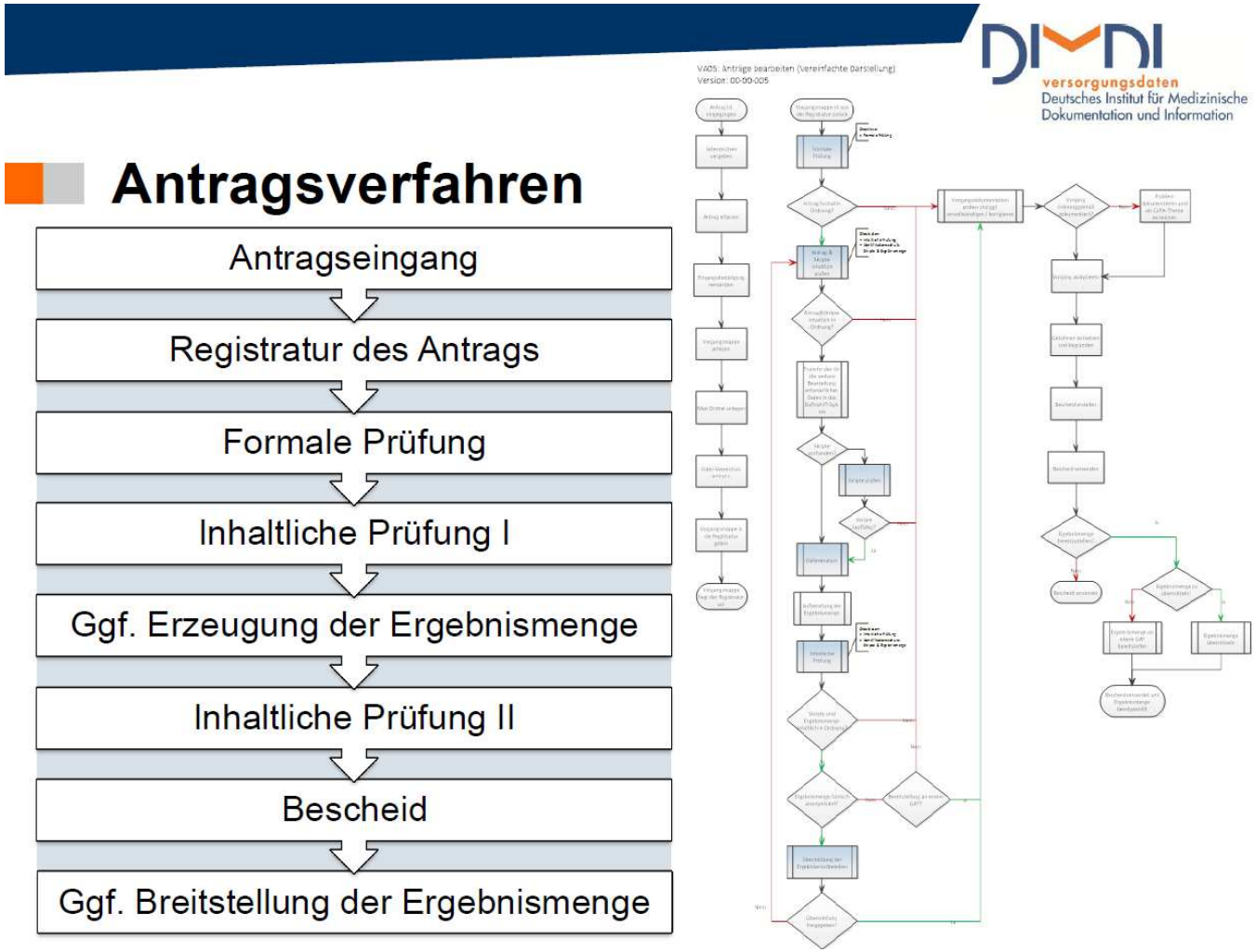
Unterstützende Datenbankanalyse Nr. 2

DIMDI – DaTraV, Stichprobengröße: 30% der GKV Versicherten.

- ➖ Keine Laborwerte
- ➖ Keine Erfahrung (Antragstellung, Skripterstellung)
- ➖ Aktualität
- ➕ Krankenhausdaten
- ➕ Verschreibungsdaten
- ➕ repräsentative Stichprobe aus BVA Morbi-RSA Datensatz aller GKVen

VTE (TVT + PE)	N	Inzidenz pro 1000	Deutsche Population	GKV Population
Total 2011	**5.235**	**1,4**	**91236**	**79375**

Unterstützende Datenbankanalyse Nr. 2



Unterstützende Datenbankanalysen

Zusammenfassung

Studie	Inzidenz
Venöse Thromboembolie (VTE)	
Worcester VTE Study (US 2009)	1,2 pro 1.000 Personen
Bouée 2016 (France 2011)	1,8 pro 1.000 Personen
DaTraV	**1,4 pro 1.000 Personen**
HRI	**1,9 pro 1.000 Personen**
IMS	**4,4 pro 1.000 Personen**

Fazit

- Versorgungsdaten für Nutzenbewertung unterstützend verwendbar (Transparenz ist entscheidend)
- Keine Auswirkung auf quantitativen Zusatznutzen
- Fragestellung → Datenquelle
- Stichproben (Herkunft, Repräsentativität) und Daten (Sektoren, Diagnosen, Aktualität) verstehen
- Kosten, Zeit, Komplexität können stark variieren (bei gleicher Fragestellung)