

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Edoxaban

Vom 21. Januar 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 12. Januar 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Januar 2016 (BAnz AT 08.02.2016 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Edoxaban wie folgt ergänzt:**

Edoxaban

Beschluss vom: 21. Januar 2016

In Kraft getreten am: 21. Januar 2016

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet¹:

Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter \geq 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese.

Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4 [der Fachinformation] für Hinweise zu hämodynamisch instabilen LE-Patienten).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

- a) Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter \geq 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Vitamin-K-Antagonisten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Warfarin:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

- b) Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Vitamin-K-Antagonisten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Warfarin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

¹ laut Zulassung vom 19. Juni 2015

Studienergebnisse nach Endpunkten:a) Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien²

Endpunktkategorie Endpunkt	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin
	N	Patienten mit Ereignissen n (%) Ereignisrate (%/Jahr) ^a	N	Patienten mit Ereignissen n (%) Ereignisrate (%/Jahr) ^a	
Mortalität					
Gesamtmortalität	7035	773 (11,0) (4,0)	7036	839 (11,9) (4,4)	0,92 [0,83; 1,01]; 0,082
Morbidität					
Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannte Ursache ^c)	7035	281 (4,0) (1,5)	7036	317 (4,5) (1,7)	0,88 [0,75; 1,03]; 0,112
Schlaganfall (ischämisch)	7035	236 (3,4) (1,3)	7036	235 (3,3) (1,3)	1,00 [0,83; 1,19]; 0,972
Schlaganfall (hämorrhagisch)	7035	49 (0,7) (0,3)	7036	90 (1,3) (0,5)	0,54 [0,38; 0,77]; < 0,001 0,7% vs. 1,3% ARR: 0,6 %
Schlaganfall (unbekannte Ursache)	keine verwertbaren Daten				
Schlaganfall (zu Behinderung führend)	7035	54 (0,8) (0,3)	7036	57 (0,8) (0,3)	0,94 [0,65; 1,36]; 0,746
SEE	7035	15 (0,2) (0,1)	7036	23 (0,3) (0,1)	0,65 [0,34; 1,24]; 0,191
Myokardinfarkt	7035	133 (1,9) (0,7)	7036	141 (2,0) (0,8)	0,94 [0,74; 1,19]; 0,602
TIA	7035	106 (1,5) (0,6)	7036	95 (1,4) (0,5)	1,11 [0,84; 1,47]; 0,450
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Es wurden keine validen Daten vorgelegt.					
Nebenwirkungen					
schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen	7012	1722 (24,6) (10,6)	7012	1969 (28,1) (12,4)	0,85 [0,80; 0,91]; < 0,001 24,6% vs. 28,1% ARR: 3,5 %
schwere Blutungen	7012	546 (7,8) (3,0)	7012	674 (9,6) (3,7)	0,80 [0,72; 0,90]; < 0,001 7,8% vs. 9,6% ARR: 1,8 %

² Studienergebnisse der ENGAGE AF-TIMI 48

Endpunktkategorie Endpunkt	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin
	N	Patienten mit Ereignissen n (%) Ereignisrate (%/Jahr) ^a	N	Patienten mit Ereignissen n (%) Ereignisrate (%/Jahr) ^a	
Intrakranielle schwere Blutung	7012	88 (1,3) (0,5)	7012	166 (2,4) (0,9)	0,52 [0,41; 0,68]; < 0,001 1,3% vs. 2,4% ARR: 1,1 %
Extrakranielle schwere Blutung	7012	464 (6,6) (2,5)	7012	523 (7,5) (2,9)	0,88 [0,78; 1,00]; 0,049 6,6% vs. 7,5% ARR: 0,9%
Klinisch relevante nicht schwere Blutung	7012	1355 (19,3) (8,1)	7012	1526 (21,8) (9,3)	0,87 [0,81; 0,94]; < 0,001 19,3% vs. 21,8% ARR: 2,5%
UE	7012	6092 (86,9) k. A.	7012	6065 (86,5) k. A.	n.a.
SUE Gesamt	7012	2979 (42,5) k. A.	7012	3118 (44,5) k. A.	RR: 0,96 [0,92; 0,99]; 0,018 42,5% vs. 44,5% ARR: 2,0%
Therapieabbruch wegen UE	7012	784 (11,2) k. A.	7012	768 (11,0) k. A.	RR: 1,02 [0,93; 1,12]; 0,667
Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen					
Schlaganfall, SEE, schwere Blutungen oder Gesamt- mortalität	7035	1323 (18,8) (7,3)	7036	1462 (20,8) (8,1)	0,89 [0,83; 0,96]; 0,003 18,8% vs. 20,8% ARR: 2,0%
<p>Verwendete Abkürzungen:</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.a.: nicht angegeben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SEE: systemisches embolisches Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> <p>a: Berechnet aus der Anzahl der Ereignisse / jährliche Expositionsdauer; die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.</p> <p>b: sofern nicht anders angegeben</p> <p>c: Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers lagen keine Schlaganfälle unbekannter Ursache vor;</p> <p>d: Es wurde kein patientenrelevantes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt</p> <p>e: Der p-Wert für die Interaktion beruht auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell, das die Behandlung, die 2 Stratifizierungsfaktoren CHADS₂-Score und Dosisanpassung (jeweils dichotomisiert), Subgruppe, Behandlung und Subgruppeninteraktion umfasst.</p> <p>f: Berechnung des IQWiG</p>					

Zu b) Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen³

Endpunktkategorie Endpunkt	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität	4143	138 (3,3)	4149	130 (3,1)	1,06 [0,84; 1,35]; 0,629
Morbidität					
VTE-Rezidiv (Symptomatische TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)	4143	132 (3,2)	4149	146 (3,5)	0,90 [0,72; 1,14]; 0,402
LE ± symptomatische TVT	4143	78 (1,9)	4149	85 (2,1)	0,92 [0,68; 1,25]; 0,584
symptomatische TVT ^c	4143	62 (1,5)	4149	71 (1,7)	0,87 [0,62; 1,23]; 0,439
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Es liegen keine validen Daten vor					
Nebenwirkungen					
schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen	4118	405 (9,8)	4122	461 (11,2)	0,87 [0,76; 0,99]; 0,039 ARR ^b : 1,4 %
schwere Blutungen	4118	75 (1,8)	4122	79 (1,9)	0,95 [0,69; 1,31]; 0,755
Klinisch relevante nicht schwere Blutungen	4118	344 (8,4)	4122	400 (9,7)	0,85 [0,74; 0,98]; 0,026 ARR ^b : 1,3 %
UE Gesamt	4118	2951 (71,7)	4122	3041 (73,8)	-
SUE Gesamt	4118	654 (15,9)	4122	678 (16,5)	RR: 0,97 [0,88; 1,07]; 0,485
Therapieabbruch wegen UE	4118	195 (4,7)	4122	185 (4,5)	RR: 1,06 [0,87; 1,28]; 0,593
Mortalität Morbidität und Nebenwirkungen					
symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutungen, Gesamtmortalität	4143	284 (6,9)	4149	283 (6,8)	1,00 [0,85; 1,18]; 0,969

³ HOKUSAI-VTE Studie

Verwendete Abkürzungen:

ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; LE: Lungenembolie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TVT: tiefe Venenthrombose; UE: unerwünschte Ereignisse; VTE: venöse Thromboembolie

^a Wenn nicht anders angegeben,

^b Angabe der ARR nur bei signifikanten Unterschieden

^c der pU gibt an, dass keine tödlichen TVT aufgetreten sind.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter \geq 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese.

ca. 926 000 bis 1 093 000

b) Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.

ca. 241 000

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lixiana[®] (Wirkstoff: Edoxaban) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. November 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf

Die Anwendung von Edoxaban bei Patienten mit mechanischen Herzklappen, bei Patienten während der ersten 3 Monate nach Implantation einer bioprothetischen Herzklappe mit oder ohne Vorhofflimmern, oder bei Patienten mit mäßig schwerer bis schwerer Mitralklappenstenose wurde nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von Edoxaban bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Ein spezifisches Antidot zur Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung von Edoxaban ist nicht verfügbar (siehe Abschnitt 4.9 der Fachinformation).

Im Rahmen zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung stehen neben der Fachinformation für Lixiana[®] (Wirkstoff: Edoxaban) als weiteres Aufklärungsmaterial ein Verordnungsleitfaden für Ärzte und ein Therapiepass zur Verfügung.

Alle Ärzte, die beabsichtigen, Edoxaban zu verordnen, müssen über den Therapiepass informiert sein und allen Patienten, die mit Edoxaban behandelt werden, ist ein solcher Pass auszuhändigen und mit den Patienten zu besprechen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten⁴:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Edoxaban 60 mg	1023,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonist)	
Phenprocoumon	15,70 € - 85,96 €
Warfarin	29,67 € - 118,70 €
Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen Untersuchung des Gerinnungssystems, Bestimmung der Thromboplastinzeit	7,80 € - 10,20 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 21. Januar 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Januar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

⁴ Gemeinsame Kostenabbildung beider Indikationen und aller Behandlungsphasen, Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, Stand Lauer-Taxe: 15.Dezember 2015