

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zum 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

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten.....	22
4. Verfahrensablauf.....	22

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Edoxaban ist der 1. August 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 17. Juli 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. November 2015 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu

bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Edoxaban nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Edoxaban (Lixiana®) gemäß Fachinformation:

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 für Hinweise zu hämodynamisch instabilen LE-Patienten).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie 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, ist:

- Vitamin-K-Antagonisten

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen, nach initial eingeleiteter parenteraler Antikoagulation, ist:

- Vitamin-K-Antagonisten

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

Zu a) 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.

zu 1.)

Für die Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten sind grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

Phenprocoumon, Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran, Dipyridamol/ASS, Ticlopidin, Clopidogrel (Monotherapie und in Kombination mit ASS), ASS, Apixaban, Heparin

Arzneimittel mit dem Wirkstoff Acetylsalicylsäure sind für die oben genannte Indikation in Deutschland in den Dosierungen von 50 mg bis 250 mg zugelassen.

zu 2.) Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3.) Folgende Beschlüsse des G-BA liegen vor:

Neben den Beschlüssen für Arzneimittelanwendungen, in denen ein patientenrelevanter Nutzen bereits festgestellt worden ist, ist bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen, dass die Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot nicht dagegen sprechen.

Es liegen Beschlüsse des G-BA zu Clopidogrel als Monotherapie (Beschluss vom 18. September 2009) und in der Kombinationstherapie mit ASS (Beschluss vom 16. Dezember 2010) über eine Verordnungseinschränkung (AM-RL, Anlage III, Nr. 21, 21a) sowie eine Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zu einem geplanten Verordnungsaußchluss für Dipyridamol/ASS (Beschluss vom 16.06.2011), (AM-RL, Anlage III, Nr. 53) vor.

Es liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V vom 20. Juni 2013 für den Wirkstoff Apixaban mit einem geringen Zusatznutzen vor.

zu 4.)

Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet.

In der Gesamtsicht der Evidenzlage wird die vorhandene Datenlage zu Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban bislang noch als unzureichend bewertet. Es liegen derzeit noch nicht ausreichend Erfahrungswerte im Vergleich zu anderen Medikamenten für dieses Anwendungsgebiet vor. Hinsichtlich der Kombinationsbehandlung

Dipyridamol/Acetylsalicylsäure gibt es keinen Beleg dafür, dass die Mortalität reduziert wird. Zudem stehen einem Hinweis auf einen Nutzen bezüglich der Verhinderung nicht-tödlicher Schlaganfälle Hinweise auf einen Schaden durch das Auftreten von schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Blutungen, Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschten Ereignissen insgesamt gegenüber. Demnach werden die oben genannte Wirkstoffe (Dabigatran, Rivaroxaban, Dipyridamol/Acetylsalicylsäure) nicht für die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Betracht gezogen. Der Wirkstoff Clopidogrel wurde aufgrund der Verordnungseinschränkungen durch die AM-RL, Anlage III nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die beste Evidenz liegt nach Einschätzung des G-BA für Vitamin-K-Antagonisten vor. Für die im Anwendungsgebiet beschriebenen Patienten stellen Vitamin-K-Antagonisten die Standardtherapie dar. Folglich werden anhand der vorliegenden Evidenz für Vitamin-K-Antagonisten diese Wirkstoffe als zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet angesehen.

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

Zu 1.)

Für das Therapiegebiet sind prinzipiell folgende Wirkstoffe und Wirkstoffklassen zugelassen: Unfraktionierte Heparine, Arzneimittel aus der Wirkstoffklasse der niedermolekularen Heparine sowie Heparinderivate (Fondaparinux), Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin) sowie Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban. Für das vorliegende Anwendungsgebiet ist Edoxaban nur nach initialer Anwendung eines parenteralen Antikoagulans über mindestens 5 Tage zugelassen, weshalb die initiale Behandlungsphase unberücksichtigt bleibt. Unfraktionierte Heparine, niedermolekulare Heparine sowie Heparinderivate sind vorwiegend zur Therapie akuter tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) zugelassen und kommen nicht zur kontinuierlichen Langzeittherapie der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE und damit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

zu 2.)

Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

zu 3.)

Neben den Beschlüssen für Arzneimittelanwendungen, in denen ein patientenrelevanter Nutzen bereits festgestellt worden ist, ist bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen, dass die Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot nicht dagegen sprechen.

Es liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V vom 19. Februar 2015 für den Wirkstoff Apixaban mit einem geringen Zusatznutzen im Teilanwendungsgebiet „Initial-Behandlung einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen (für eine Behandlung bis 6 Monate)“ vor. Für das Teilanwendungsgebiet „Langzeitprophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) bei Erwachsenen (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE), für die eine weiterführende Antikoagulation angezeigt ist“ gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

zu 4.)

Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet.

In der Gesamtsicht der Evidenzlage wird die vorhandene Datenlage zu Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban bislang noch als unzureichend bewertet. Es liegen derzeit noch nicht ausreichend Erfahrungswerte im Vergleich zu anderen Arzneimitteln für dieses Anwendungsgebiet vor.

Vitamin-K-Antagonisten werden aufgrund des umfangreichen direkt vergleichenden Evidenzkörpers für diese Wirkstoffklassen als zweckmäßige Vergleichstherapie für die gesamte Behandlungsdauer festgelegt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass die Patienten, für die eine Behandlung mit Edoxaban in Frage kommt, einer medikamentösen Antikoagulation bedürfen.

Insbesondere für eine längere Behandlungsdauer wird vorausgesetzt, dass die Patienten ein erhöhtes Risiko für rezidivierende TVT und LE aufweisen und eine weiterführende medikamentöse Prophylaxe erforderlich ist.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde das therapeutische Problem adressiert, dass bei Fortführung einer länger andauernden antikoagulatorischen Behandlung abzuwägen ist, inwieweit der Nutzen einer verlängerten oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten durch die damit verbundenen Risiken, insbesondere Blutungen, aufgehoben ist und nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und Einschätzung des Arztes bei Patienten mit einem verbleibenden Risiko für das Wiederauftreten thromboembolischer Ereignisse eine Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos nicht fortgeführt werden kann.

Diese Abwägung setzt eine patientenindividuelle Beurteilung der Erkrankungssituation voraus. Eine generalisierbare Abgrenzbarkeit der Patientengruppe aufgrund der genannten Kriterien, insbesondere hinsichtlich einer Indikationsstellung für oder gegen eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten, ist nicht gegeben.

Von einer separaten Betrachtung und Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für eine Patientenpopulation, für die eine verlängerte Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten nicht angezeigt ist, wird deshalb abgesehen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Edoxaban wie folgt bewertet:

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.

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

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.

Zum Nachweis des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie ENGAGE-AF-TIMI 48 vor. Dabei handelte es sich um eine abgeschlossene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische doppelblinde Studie mit 3 Behandlungsarmen: zwei Edoxaban-Arme, von denen nur der zulassungskonforme Arm mit einer Edoxaban-Dosis von 60 mg für die Nutzenbewertung relevant ist (N = 7035), und ein Warfarin-Arm (N = 7036) mit individueller Dosierung zur Aufrechterhaltung eines INR-Wertes zwischen 2,0 und 3,0. Im Edoxaban-Arm war unter bestimmten Voraussetzungen eine Dosisreduktion auf 30 mg erlaubt. Insgesamt wurden die Daten zu 14071 Patienten aus der Studie für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Die Studie dauerte solange, bis 448 Ereignisse des primären Endpunkts Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis (SEE) aufgetreten waren. Die mediane Behandlungsdauer betrug 904 Tage.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Vorhofflimmern innerhalb der letzten 12 Monate in Nord- und Lateinamerika, West- und Osteuropa, Asien und Südafrika. Die Patientenpopulation der Studie entsprach der Zielpopulation der Zulassung. Allerdings waren Patienten mit einem CHADS₂²-Score von < 2 von der Studie ausgeschlossen, obwohl diese Patienten auch von der Zulassung von Edoxaban umfasst sind.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität (Gesamtüberleben)

Für das Gesamtüberleben liegt für die Gesamtpopulation der ENGAGE-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Edoxaban und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Warfarin vor. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität

Kombinierter (primärer) Endpunkt: Schlaganfall und SEE (systemisches embolisches Ereignis)

In der ENGAGE-Studie traten weitaus mehr Schlaganfälle (598) als systemische Embolien (38) auf, so dass zu erwarten ist, dass das Ergebnis für diesen Endpunkt im Wesentlichen durch die Komponente Schlaganfall bestimmt wird. Aufgrund dessen werden die Einzelkomponenten des Endpunktes separat betrachtet.

² Der CHADS₂ – Score dient der Abschätzung des Schlaganfallrisikos, das bei Vorliegen eines Vorhofflimmerns besteht, anhand des Bestehens verschiedener Risikofaktoren (z.B. Hypertonie, Diabetes mellitus, Alter etc.). Ein höherer Score lässt auf ein höheres Risiko schließen, einen Schlaganfall zu erleiden.

Unabhängig von der Beurteilung des kombinierten Endpunktes für die Nutzenbewertung von Edoxaban wird in diesem Zusammenhang auf die Ausführungen der Zulassungsbehörde hinsichtlich der Ergebnisse zu diesem Endpunkt in Abhängigkeit vom Ausmaß der Zeit im therapeutischen Ziel-INR-Bereich (TTR) hingewiesen. Es ist davon auszugehen, dass die Überlegenheit von Edoxaban gegenüber Warfarin im Endpunkt Schlaganfall/ SEE maßgeblich beeinflusst wurde vom Ausmaß der TTR. In Quartile eingeteilte TTR-Werte (1. Quartil: $\leq 57,7\%$; 2. Quartil: $>57,7\%$ bis $\leq 66,4\%$; 3. Quartil: $>66,4\%$ bis $\leq 73,9\%$, 4. Quartil $> 73,9\%$) zeigen einen Anstieg des HR für den primären Endpunkt von 0,80 [95% CI: 0.55 - 1.16] des 1. Quartils auf ein HR 1,07 [95%CI: 0.65 - 1.75] des 4. Quartils³. Somit wurden die Effekte zu diesem Endpunkt geringer bzw. ging ganz verloren in Situationen, in denen der INR-Wert gut eingestellt war. In den einzelnen Quartilen lag keine Signifikanz der Ergebnisse vor.

Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)

Für den Endpunkt Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Edoxaban und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Warfarin vor (HR 0,88 [KI 0,75; 1,03], 4,0% vs. 4,5%; jährliche Ereignisrate 1,5% vs. 1,7%).

Hinsichtlich des Auftretens ischämischer Schlaganfälle und hinsichtlich Auftretens von zu Behinderung führenden Schlaganfällen lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Schlaganfälle unbekannter Ursache traten nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers nicht auf, folglich lagen keine auswertbaren Daten vor.

Für den Endpunkt Schlaganfall (zur Behinderung führend) lag zudem ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal CHADS₂-Score vor. Bei einem CHADS₂-Score über 3 lag ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Edoxaban gegenüber Warfarin vor (HR 0,47 [KI 0,24; 0,91], $p=0,026$). Dieser statistisch signifikante Vorteil zeigte sich bei Patienten mit einem CHADS₂-Score 2 oder 3 nicht. Da sich in keinem weiteren Endpunkt diese Effektmodifikation zeigt und sich aufgrund fehlender Untersuchungen eine mögliche Abhängigkeit zwischen den Subgruppenmerkmalen nicht herleiten ließ, ist eine Interpretation des Ergebnisses der Subgruppenanalyse für das Merkmal CHADS₂-Score hinsichtlich der Gesamtaussage zum Zusatznutzen nicht möglich.

Für die Einzelkomponente hämorrhagischer Schlaganfall zeigt sich ein Unterschied zugunsten von Edoxaban gegenüber Warfarin. Unter Edoxaban traten in der ENGAGE Studie weniger hämorrhagische Schlaganfälle auf (0,7 % vs. 1,3 %; jährliche Ereignisrate 0,30% vs. 0,50%; HR:0,54 [KI 0,38; 0,77], $p<0,001$). Dieser signifikante Unterschied in einem Einzelaspekt der Schlaganfälle resultiert jedoch weder in der Senkung der Gesamtrate an Schlaganfällen noch in einem statistisch signifikanten Vorteil in der Gesamt mortalität.

Für den Endpunkt hämorrhagischer Schlaganfall lag ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil (HR:0,30 [KI 0,15; 0,59], $p=0,001$), der für Männer nicht nachweisbar war (HR:0,70 [KI 0,46; 1,06], $p=0,094$). Das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse hat keine Auswirkungen hinsichtlich der Gesamtaussage zum Zusatznutzen.

³European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Edoxaban; EMA/321083/2015; [S.74, S.96]

Hämorrhagische Schlaganfälle sind in der Regel in dieser Indikation nicht der Endpunktkategorie Morbidität zuzurechnen, sondern, im Einklang mit der EMA guideline on clinical investigation of medicinal products for prevention of stroke and SEE in patients with non-valvular atrial fibrillation“ vom 26.06.2014, im Rahmen der unerwünschten Ereignisse zu erfassen und sollten bei den Wirksamkeitsendpunkten unberücksichtigt bleiben.

Weitere Endpunkte: Systemische Embolien, Myokardinfarkt, TIA

Für die jeweiligen Endpunkte systemische Embolien, Myokardinfarkt, TIA liegen kein statistisch signifikanten Unterschiede vor.

In der Gesamtbetrachtung ergeben sich keine Vorteile für Edoxaban gegenüber Warfarin in den Endpunktkategorien Morbidität und Mortalität. Ein Zusatznutzen in diesen Endpunkten ist für Edoxaban nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ENGAGE mit dem EQ-5D-3L erhoben und als Nutzwert ausgewertet. Es lagen keine Angaben dazu vor, ob der Nutzwert unter Verwendung einer Beurteilung der Gesundheitszustände durch Patienten ermittelt wurde. Weiterhin blieb ein Großteil der Patienten in der Auswertung unberücksichtigt, so dass verwertbare Daten zu diesem Endpunkt nicht vorliegen.

Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Therapieabbrüche wegen (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse

Hinsichtlich der Gesamtrate an UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt SUE liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht vor (Interaktion $p = 0,005$). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei Frauen unter Warfarin statistisch signifikant häufiger auf (46,4 %) als unter Edoxaban (41,4 %). Für Männer waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Blutungsereignisse

Sowohl schwere Blutungen (7,8 % vs. 9,6 %; ARR 1,8 %; HR 0,80 [0,72; 0,90]) als auch klinisch relevante nicht schwere Blutungen (19,3 % vs. 21,8 %; ARR 2,5 %; HR 0,87 [0,81; 0,94]) traten unter Edoxaban seltener als unter Warfarin auf. Das Ergebnis war jeweils statistisch signifikant und spiegelt sich auch für den kombinierten Endpunkt aus schweren und klinisch relevanten nicht schweren Blutungen (24,6 % vs. 28,1 %; ARR 3,5 % HR 0,85 [0,80; 0,91]) wider.

In der Gesamtbewertung ist beim kombinierten Blutungsendpunkt „schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“ eine Effektmodifikation ($p = 0,097$) durch das Merkmal

geografische Region zu berücksichtigen. Blutungsereignisse traten in allen Regionen, außer Japan, unter Behandlung mit Warfarin häufiger auf als unter Behandlung mit Edoxaban. Dabei war der Effekt in Lateinamerika am stärksten (HR 0,72 [0,60; 0,88]) und in Nordamerika am schwächsten (HR 0,93 [0,83; 1,04]) ausgeprägt. Der Effekt war in Westeuropa (HR 0,82 [0,70; 0,97], 23,8% vs. 28,0%) in etwa vergleichbar mit der Gesamtpopulation (HR 0,85 [0,80; 0,91]); 24,6% vs. 28,1%). Bei der Bewertung der Blutungsereignisse ist zu berücksichtigen, dass der Unterschied in den Ergebnissen zwischen Edoxaban und Warfarin sich aufhebt, wenn die Therapie unter Warfarin optimal eingestellt ist (z.B. in Zentren mit einer TTR > 66,4% oder oberhalb von 73,9% im 4. Quartile). Dies wird im EPAR wie folgt ausgeführt⁴: "However, there was no difference between edoxaban 60 mg and warfarin with regard to overall major bleeds when warfarin treatment is optimally managed [...] which is the rule in many European centers."

Für schwere intrakranielle Blutungen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Edoxaban vs. Warfarin mit einem HR von 0,52 vor (1,3% vs. 2,4 %; HR 0,52 [0,41; 0,68]).

Zu bedenken ist, dass hinsichtlich der Operationalisierung des Komplexes „Blutungen“ unter „schweren Blutungen“ (intrakraniell) auch hämorrhagische Schlaganfälle erfasst wurden, so dass eine Überlappung der Endpunkte aus der Kategorie Morbidität bestand.⁵

Für schwere Blutungen anderer Lokalisation (extrakraniell, inkl. gastrointestinal) lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Edoxaban vs. Warfarin mit einem HR von 0,88 vor (6,6% vs. 7,5 %; HR 0,88 [0,78; 1,00]).

Sowohl beim kombinierten Endpunkt „schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“ (Interaktion: $p=0,002$) als auch beim Endpunkt „klinisch relevante nicht schwere Blutung“ (Interaktion: $p=0,001$) zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Bei Frauen zeigte sich für beide Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban. Bei Männern war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant. „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen“ traten bei Frauen unter Edoxaban in der ENGAGE-Studien bei 22,1% der Patientinnen auf und unter Warfarin bei 28,5% (KI 0,75 [0,67; 0,83], $p < 0,001$), „klinisch relevante nicht schwere Blutungen“ traten bei Frauen unter Edoxaban in der ENGAGE-Studien bei 17% der Patientinnen auf und unter Warfarin bei 22,2% (KI 0,74 [0,66; 0,84], $p < 0,001$).

Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen

Schlaganfall, SEE, schwere Blutung oder Gesamtmortalität

Für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall, SEE, schwere Blutung oder Gesamtmortalität zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban (HR 0,89 [0,83;0,96], $p=0,003$). Da einzelnen Endpunkte separat berücksichtigt wurden, hat das Ergebnis keine Auswirkungen auf die Gesamtaussage zum Zusatznutzen.

Fazit:

⁴ European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Edoxaban EMA/321083/2015, S.110

⁵ European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Edoxaban EMA/321083/2015, Tabelle S-04, S. 109

Edoxaban zeigt in der Zusammenschau der Ergebnisse hinsichtlich der Gesamtmortalität und der Morbidität keine Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber Warfarin. Hinsichtlich der Verringerung von systemischen Embolien und ischämischen Schlaganfällen liegt kein signifikanter Unterschied vor. Zwar liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban für den Endpunkt hämorrhagische Schlaganfälle vor (0,7% vs. 1,3%; jährliche Ereignisrate 0,3% vs. 0,5%), jedoch zeigt sich dieser Vorteil weder in der Gesamtrate der Schlaganfälle noch oder wirkt sich auf die Gesamtmortalität aus. Zudem ist zu berücksichtigen, dass hämorrhagische Schlaganfälle eher bei der Bewertung der Sicherheitsendpunkte berücksichtigt werden sollten.

Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen als auch klinisch relevante nicht schwere Blutungen traten unter Edoxaban signifikant seltener auf als unter Warfarin.

Das Ausmaß der in der Gesamtstudie erhobenen Effekte ist aufgrund des Einflusses der TTR auf die Effektgrößen kritisch zu hinterfragen, insbesondere hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Bei Patienten mit gut eingestellten INR-Werten sind die positiven Effekte von Edoxaban im Vergleich mit Warfarin in der ENGAGE-Studie zum Teil deutlich niedriger bzw. nicht mehr vorhanden. Es ist nicht auszuschließen, dass die bereits in der Gesamtstudie gering ausgeprägte Größenordnung der Vermeidung von schweren oder klinisch relevante nicht schweren Blutungen im deutschen Versorgungskontext ein gegenüber der Studie noch verringertes Ausmaß hat.

Auch die EMA geht in ihrem Bewertungsbericht davon aus, dass in Zentren mit guter Einstellung der VKA-Therapie die Effekte geringer ausgeprägt sind bzw. ganz verloren gehen, gegenüber den beobachteten Effekten in der Gesamtstudienpopulation.

Es zeigten sich für die Sicherheitsendpunkte (hämorrhagische Schlaganfälle, Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen, klinisch relevante nicht schwere Blutungen, SUE) eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für Frauen zugunsten von Edoxaban. Da die Bedeutung dieser Effektmodifikation zum derzeitigen Stand unklar bleibt und sich nicht in weiteren Endpunktkategorien widerspiegelt, werden aus der vergleichenden Betrachtung der Behandlungsarme keine Schlussfolgerungen für die Bewertung des Zusatznutzens gezogen. Eine getrennte Bewertung anhand des Merkmals Geschlecht wird nicht vorgenommen.

Andere Effektmodifikationen (CHADS₂ Score, geographische Region, Alter) traten nur bei einem einzelnen Endpunkt auf und werden nicht für separate Aussagen zum Zusatznutzen herangezogen.

Die in der Studie gezeigten geringen absoluten Risikoreduktionen in den Endpunkten „Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen“ (ARR: 3,5%, ARR: 1,8 % für die jährlichen Ereignisraten) als auch „klinisch relevante nicht schwere Blutungen“ (ARR: 2,5 % ARR: 1,2% für die jährlichen Ereignisraten) erreichen vor dem Hintergrund der Bedeutung der INR-Einstellung nicht ein relevantes oder bedeutsames Ausmaß, das entsprechend der AM-NutzenV für einen beträchtlichen Zusatznutzen erforderlich wäre. Vielmehr bewegen sie sich in einem Bereich, den der G-BA mehr als geringfügig, nicht aber als bedeutsam bewertet. Die absoluten und relativen Größenordnungen der Effekte werden unter Berücksichtigung ihres Schweregrades gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom G-BA als eine moderate Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens und damit als ein geringer Zusatznutzen bewertet.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Edoxaban für 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 auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vitamin-K-Antagonisten (VKA) handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet.

Das Verzerrungspotenzial der ENGAGE AF-TIMI 48-Studie war sowohl auf Studienebene als auch für alle betrachteten Endpunkte, zu denen Daten aus der Studie vorlagen, niedrig.

Unsicherheiten im Hinblick auf eine generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Gesamtpopulation liegen bezüglich der Effektmodifikationen für die Merkmale CHADS₂-Score, Kreatinin-Clearance zu Studienbeginn, des Geschlechts und der Region vor. Auswirkungen der TTR auf die Ergebnissicherheit, die im EPAR diskutiert werden, sind vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier als mögliche Effektmodifikation nicht weitergehend adressiert worden.

Das Ziel einer antithrombotischen Behandlung von Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern ist die Verhinderung von embolischen/ thrombotischen Ereignissen wie Schlaganfällen oder systemischen Embolien bei möglichst weitgehender Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere von schweren Blutungsereignissen.

Im EPAR von Edoxaban⁶ wird insbesondere darauf hingewiesen, dass die wichtigsten primären Endpunkt-Ergebnisse in der ENGAGE-AF-TIMI 48-Studie durch eine erhöhte Schlaganfall/SEE-Rate (2,33% und 2,60%) unter Warfarin in den Regionen Asien/Pazifik/Süd-Afrika und Lateinamerika verursacht zu sein scheinen, während in Westeuropa eine geringere jährliche Schlaganfall/SEE-Rate (1,13 %) auftrat. Diese Auswertungen seien zwar konsistent mit Ergebnissen anderer Studien mit neuen oralen Antikoagulantien, jedoch scheint die Interaktion nach Regionen stärker ausgeprägt in der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie als in den anderen Studien. Als mögliche Erklärung für die schlechteren Ergebnisse von Edoxaban in Westeuropa wurden unterschiedliche Faktoren diskutiert wie beispielsweise die geringere Edoxaban-Exposition aufgrund einer besseren Nierenfunktion, eines erhöhten Körpergewichtes sowie einer besseren Einstellung der Antikoagulation (Zeit im therapeutischen Bereich (TTR)) im Warfarin-Arm in vielen westeuropäischen Ländern im Vergleich zu anderen Regionen.

Weiterhin wird im EPAR⁶ festgestellt, dass anhand der Subgruppen-Ergebnisse der ENGAGE-AF-TIMI-48 Studie in Abhängigkeit vom Ausmaß der Zeit im therapeutischen Ziel-INR-Bereich (TTR) davon auszugehen ist, dass das Ausmaß der TTR die Studienergebnisse maßgeblich beeinflusst. Die Überlegenheit von Edoxaban gegenüber Warfarin im Endpunkt Schlaganfall/ SEE war geringer bzw. ging ganz verloren in Situationen, in denen der INR-Wert gut eingestellt war (z.B. in Zentren mit einer TTR > 60% und wenn die TTR das 4.

⁶ European Medicines Agency (EMA); Assessment Report (EPAR) for Edoxaban, [S. 96]
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002629/WC500189047.pdf

Quartile von >73.9% übersteigt). Die medianen TTR-Werte lagen in der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie bei 66,4 % (Interquartilsabstand 57,7 % – 73,9 %) ⁷. Aufgrund der besonderen Bedeutung der INR-Einstellung für die Ereignisraten im Warfarin-Arm berücksichtigt der G-BA die TTR bei der Betrachtung der Aussagesicherheit hinsichtlich der Größe der Effekte der einzelnen Endpunkte und der klinischen Relevanz der Effekte. Die positiven Effekte für Edoxaban im Vergleich zu Warfarin werden bei guter INR-Einstellung minimiert bzw. gehen ganz verloren.

In Mitteleuropa sowie im Versorgungskontext in Deutschland wird für die betroffenen Patienten in der Regel eine gute INR-Einstellung mit einer TTR > 64 % angenommen ⁸. Es liegen keine Auswertungen aus der ENGAGE-AF-Studie für Deutschland hinsichtlich der erreichten TTR- Raten sowie entsprechenden Ergebnissen zu Wirksamkeit und Sicherheit vor. Deshalb bleibt aufgrund der länder- bzw. zentrumsspezifischen Unterschiede unsicher, inwieweit die Ergebnisse der ENGAGE-AF-TIMI-48 Studie die Versorgungssituation einer Therapie mit Edoxaban bzw. Vitamin-K-Antagonisten (VKA) in Deutschland adäquat abbilden und eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse, vor dem Hintergrund der Abhängigkeit vom Ausmaß der TTR, auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. Die Aussagesicherheit zum Zusatznutzen für die Gesamtpopulation ist aufgrund dessen eingeschränkt.

Eine weitere Effektmodifikation liegt für das Merkmal Kreatinin-Clearance (Nierenfunktion) vor. Im EPAR wird ein Einfluss der Nierenfunktion auf den Wirksamkeitsendpunkt Schlaganfall/ SEE diskutiert. Für Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl \geq 80 mL/min) lag ein höheres Risiko unter Edoxaban 60 mg im Vergleich zu Warfarin für ein Ereignis in diesem Endpunkt vor als für Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion (CrCl < 80 mL/min: HR: 1,31 (95% KI 0,96 – 1,79), CrCl > 50 bis < 80 mL/min: HR: 0,68 (95% KI 0,54 – 0,85); CrCl \leq 50 mL/min: HR: 0,86 (95% KI 0,63 – 1,17)) ⁹. Für den Endpunkt „schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen“ zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation (Interaktion p=0,031). Die Überlegenheit von Edoxaban gegenüber Warfarin in diesem Sicherheitsendpunkt war geringer bei Patienten mit einer Kreatinin – Clearance über 50 ml/ min (CrCl > 50 mL/min: HR: 0,9 (95% KI 0,84 – 0,97), p= 0,007; CrCl \leq 50 mL/min: HR: 0,71 (95% KI 0,62 – 0,82), p <0,001). Es ergeben sich diesbezüglich Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagewahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation.

Für die Sicherheitsendpunkte Schlaganfall (hämorrhagisch), schwere Blutung oder klinisch relevante nicht schwere Blutung, klinisch relevante nicht schwere Blutung sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse liegen statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Edoxaban nur für Frauen vor. Für Männer zeigte sich in diesen Endpunkten kein Vorteil. Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede bedürfen derzeit einer weiteren Beobachtung und sind vorerst klinisch nicht erklärbar. Deshalb wird, auch unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren vorgetragene Argumente, keine separate Bewertung einzelner Geschlechtskohorten vorgenommen und hinsichtlich der Gesamtaussage zum Zusatznutzen keine Unterscheidung nach Geschlecht getroffen. Da

⁷ Siehe EPAR Edoxaban S.74

⁸ Siehe Stellungnahme der AkdÄ; Prochaska JH, Gobel S, Keller K et al.: Quality of oral anticoagulation with phenprocoumon in regular medical care and its potential for improvement in a telemedicine-based coagulation service--results from the prospective, multi-center, observational cohort study thrombEVAL. BMC Med 2015; 13: 14

⁹ Siehe EPAR Edoxaban S.98

eine mögliche Unsicherheit der Studienergebnisse hinsichtlich eines Einflusses des Geschlechts jedoch nicht abschließend ausgeräumt werden kann, ist Aussagesicherheit zum Zusatznutzen für die Gesamtpopulation aufgrund dieser Effektmodifikation eingeschränkt.

In der Gesamtbetrachtung verbleiben Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie, trotz ihrer methodischen Güte und Größe. Entsprechend dieser Unsicherheiten liegen die notwendigen Voraussetzungen hinsichtlich der Aussagesicherheit für die Ableitung eines Beleges für einen Zusatznutzen nicht vor und es können maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

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

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Edoxaban in der Behandlung einer TVT bzw. LE und Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der HOKUSAI-VTE-Studie heran. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase III-Studie in die 4143 Patienten in den Edoxaban-Arm (60 mg/Tag) und 4149 Patienten in den Vergleichs-Arm randomisiert wurden. Edoxaban wurde gemäß Zulassung nach der Gabe von niedermolekularen Heparinen von mind. 5 - 12 Tagen eingesetzt. Eine Dosisreduktion war nach Erfüllung bestimmter Voraussetzungen (z.B. Körpergewicht unter 60 kg, Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/ min etc.) auf 30 mg/ Tag angezeigt. Patienteneinschluss und Behandlungsdauer waren ereignisgesteuert. Die Studie war als Nicht-Unterlegenheitsstudie geplant mit einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von HR < 1,5 bezogen auf den primären Wirksamkeitsendpunkt venöse Thromboembolien (VTE) – Rezidiv -Rezidiv (symptomatische TVT, tödliche oder nicht tödliche LE).

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit akuter, symptomatisch proximaler TVT und / oder symptomatischer LE, die eine Antikoagulationstherapie benötigten. Es waren keine Patienten mit distaler TVT oder asymptomatischen VTE eingeschlossen.

Vor Randomisierung war vom Arzt nur zu dokumentieren, welche Behandlungsdauer (3, 6 oder 12 Monate) für den Patienten vorgesehen gewesen wäre. Somit war die Behandlungsdauer nicht vorab festgelegt und konnte im Verlauf der Studie, in Abhängigkeit vom klinischen Zustand geändert werden. Die Mindestbehandlungsdauer betrug 3 Monate. Die tatsächliche Behandlungsdauer unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen nicht wesentlich. So wurden im Edoxaban- Arm ca. 62% der Patienten und im Warfarin – Arm ca. 61 % der Patienten über 6 Monate behandelt.

Die vorgesehenen Behandlungsdauern im Anwendungsgebiet basieren auf leitlinienbasierten Einschätzungen der Ärzte und sind in der Fachinformation von Edoxaban empfohlen: „Die Therapiedauer zur Behandlung der TVT und LE (venöse Thromboembolien, VTE) bzw. zur Prophylaxe von rezidivierenden VTE sollte nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens der Behandlung hinsichtlich des Blutungsrisikos (siehe Abschnitt 4.4) individualisiert werden. Eine kurze Therapiedauer (mind. 3 Monate) sollte auf der Grundlage von transienten Risikofaktoren (z.B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung) und eine längere Therapiedauer auf permanenten Risikofaktoren oder einer idiopathischen TVT oder LE basieren.“

Analysen zu Patienten mit transienten Risikofaktoren und Patienten mit anderen Risikofaktoren lagen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers in Form von

Subgruppenanalysen vor. Die Aufteilung der Patienten nach Vorliegen von transienten und anderen Risikofaktoren stellte jedoch im Abgleich mit den vorgesehenen Behandlungsdauern keine gute Annäherung einer Aufteilung der Patienten dar. So lagen die Patientenanteile bei den vorgesehenen Behandlungsdauern von 3, 6 und 12 Monaten für Patienten mit transienten Risikofaktoren bei 11 %, 47 % und 42 %, für Patienten mit anderen Risikofaktoren lagen die Anteile bei 3 %, 34 % und 62 %. Es zeigt sich daran nicht, dass für Patienten mit bestimmten Risikofaktoren, insbesondere mit transienten Risikofaktoren, eindeutig eine kürzere oder längere Behandlungsdauer vorgesehen war. Für die Warfarin-Gruppe war aufgrund fehlender Daten eine solche Abschätzung nicht möglich.

Da die Behandlungsdauer kontinuierlich während des Behandlungsverlaufes abzuwägen ist und zudem weitere Kriterien zur konkreten Bestimmung der Dauer der Therapie in der Fachinformation von Edoxaban nicht vorgeschrieben sind (z.B. Dosisanpassungen nach Ablauf einer initialen prophylaktischen Therapie), lassen sich nicht eindeutig abgrenzbare Patientenpopulationen anhand der Behandlungsdauer von Edoxaban beschreiben. Deshalb wird von einer separaten Aussage zum Zusatznutzen für die in der Nutzenbewertung vorgeschlagenen Therapiesituationen „Nach Abschluss der Initialbehandlung von TVT und LE: Behandlung von TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (bis 3 - 6 Monate)“ sowie „Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (über 3 - 6 Monate) Initial-Behandlung einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen“ und entsprechende Behandlungsdauern abgesehen und die Gesamtpopulation der HOKUSAI-VTE-Studie für eine Aussage zum Zusatznutzen herangezogen .

Mortalität / Morbidität

In den Endpunkten Mortalität (Gesamtmortalität), und VTE-Rezidiv (symptomatische TVT, tödliche oder nicht tödliche Lungenembolie) sowie dessen Einzelkomponenten (Lungenembolie mit oder ohne symptomatische tiefe Venenthrombose, symptomatische tiefe Venenthrombose) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Tödliche tiefe Venenthrombosen sind nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers nicht aufgetreten.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt und wird in die Bewertung eingeschlossen. Der Endpunkt Lebensqualität wurde in der HOKUSAI-VTE Studie nicht erhoben.

Nebenwirkungen

In den Endpunkten unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Blutungsereignisse

Kombinierter Endpunkt: schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen

Für den kombinierten Endpunkt schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen zeigte sich in der HOKUSAI-VTE-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR 0,87 [0,76; 0,99] p= 0,039; ARR 1,4% (9,8 vs. 11,2 %)). Die meisten Ereignisse dieses Endpunkts bestanden aus Ereignissen des Endpunkts klinisch relevante nicht schwere Blutungen, sodass die Signifikanz auch auf der Einzelkomponente des kombinierten Endpunktes beruht.

Die durch die Behandlung mit Edoxaban erzielte absolute Risikoreduktion von 1,4 % wird als eine im Ausmaß nicht relevante Vermeidung dieses Endpunktes bewertet, sodass anhand der Größenordnung des Effektes für diesen kombinierten Endpunkt kein Zusatznutzen gegenüber Warfarin abzuleiten ist.

Schwere Blutungen,

Schwere Blutungen waren definiert als eine klinisch akute Blutung, die von einem oder mehreren Kriterien definiert waren: einem Hämoglobinabfall ≥ 2 g/dL, Transfusion von zwei oder mehr Einheiten Erythrozytenkonzentrat, Blutungen, welche in einem kritischen Organsystem (z.B. intrakraniell, intraspinal, intraokular, perikardial, intraartikular) auftraten oder Blutungen mit tödlichem Ausgang.

Für den Endpunkt schwere Blutungen zeigte sich in der HOKUSAI-VTE-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

klinisch relevante nicht schwere Blutungen

Eine klinisch relevante nicht schwere Blutung wurde definiert als eine offensichtliche Blutung, welche die Kriterien einer schweren Blutung nicht erfüllte, jedoch eine medizinische Intervention notwendig machte, einen unplanmäßigen Kontakt zu einem Arzt (Besuch oder Telefonanruf) oder eine (zeitweise) Unterbrechung der Studienbehandlung notwendig machte oder für den Patienten mit Beschwerden verbunden war, wie Schmerz oder Einschränkungen im Alltag.

Klinisch relevante nicht schwere Blutungen traten unter Edoxaban signifikant seltener als unter Warfarin auf (8,4 % vs. 9,7 %; HR 0,85 [0,74; 0,98], p=0,026).

Die durch die Behandlung mit Edoxaban erzielte absolute Risikoreduktion für klinisch relevante nicht schwere Blutungen von 1,3 % wird als eine im Ausmaß nicht relevante Vermeidung anderer Nebenwirkungen bewertet, sodass anhand der Größenordnung des Effektes für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen gegenüber Warfarin abzuleiten ist.

Darüber hinaus wird im EPAR¹⁰ diskutiert, dass in Studienzentren, in denen eine gute INR-Einstellung mit Warfarin erfolgt, hinsichtlich des Blutungsendpunktes kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auftritt. Das lässt darauf schließen, dass der bereits minimale Effekt in diesem Endpunkt im deutschen Versorgungskontext möglicherweise noch weniger zum Tragen kommt.

Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen

¹⁰ EPAR Edoxaban, S.110, S. 112

Symptomatisches VTE-Rezidiv, schwere Blutungen, Gesamtmortalität

Für den kombinierten Endpunkt aus VTE-Rezidiv, schwere Blutungen und Gesamtmortalität sowie den bereits oben beschriebenen Einzelkomponenten des symptomatischen VTE-Rezidivs zeigte sich für die Gesamtpopulation der Studie HOKUSAI- VTE jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Edoxaban und Warfarin.

Fazit:

Für die Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen liegt in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber Warfarin vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigen sich für Edoxaban im Vergleich zu Warfarin lediglich im kombinierten Endpunkt „schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen“ und im Endpunkt „klinisch relevante nicht schwere Blutungen“ statistisch signifikante Effekte zu Gunsten von Edoxaban. Die Vermeidung dieser Nebenwirkungen wird jedoch hinsichtlich der Effektstärke im Ausmaß als nicht relevant bewertet.

Damit wird auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung der Zusatznutzen als nicht belegt angesehen.

Eine Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens als gering ist nicht gerechtfertigt, da insbesondere keine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen, keine Verbesserung der Lebensqualität noch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen erzielt wurde, die als nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu werten wären.

2.2 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.

Die dem Beschluss zu Apixaban 20. Juni 2013 zu Grunde gelegten Patientenzahlen werden weiterhin als plausibel erachtet. Der pharmazeutische Unternehmer hat keine abweichenden Daten vorgelegt. Folglich wird von ca. 926 000 bis 1 093 000 Patienten im Anwendungsgebiet ausgegangen.

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

Die dem Beschluss zu Apixaban 19. Februar 2015 zu Grunde gelegten Patientenzahlen werden weiterhin als plausibel erachtet. Da im vorliegenden Beschluss die begrenzte Behandlungsdauer von bis zu 6 Monaten (127 000 Patienten) als auch die Langzeitprophylaxe (114 000 Patienten) gemeinsam betrachtet werden, setzt sich die zu

berücksichtigende Patientenzahl aus beiden Therapiesituationen zusammen. Folglich wird von ca. 241 000 Patienten im gesamten Anwendungsgebiet ausgegangen.

2.3 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

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

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 Mitralstenose wurde nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von Edoxaban bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Im Rahmen zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung stehen neben der Fachinformation für Lixiana® als weiteres Aufklärungsmaterial ein Verordnungsleitfaden für Ärzte und ein Therapiepass zur Verfügung.

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Dezember 2015). Die Therapiekosten werden aufgrund der gleichen Dosierung des zu bewertenden Arzneimittels und der gleichen zweckmäßigen Vergleichstherapie für beide Anwendungsgebiete

- a) Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien
- b) Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTE)

gemeinsam abgebildet.

Behandlungsdauer

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Für die Kostendarstellung wird der Behandlungszeitraum von einem Jahr betrachtet, auch wenn in Abhängigkeit von der Therapiesituation eine kürzere Behandlung in Betracht kommen kann. Für die Prophylaxe von Schlaganfällen sollte die Therapie mit Edoxaban langfristig fortgesetzt werden, somit ist hier ausschließlich ein Zeitraum von 12 Monaten zu betrachten. Die Therapiedauer zur Behandlung der TVT und LE

(venöse Thromboembolien, VTE) bzw. zur Prophylaxe von rezidivierenden VTE sollte nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens der Behandlung hinsichtlich des Blutungsrisikos individualisiert werden. Eine kurze Therapiedauer (mind. 3 Monate) sollte auf der Grundlage von transienten Risikofaktoren (z.B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung) und eine längere Therapiedauer auf permanenten Risikofaktoren oder einer idiopathischen TVT oder LE basieren. Der Zeitraum für die Initialbehandlung von VTE mit einem parenteralen Antikoagulans (in der Regel 5 Tage) wird bei der Angabe der Behandlungsdauer in Tagen nicht berücksichtigt, auch wenn Edoxaban erst nach initialer Antikoagulation angewendet werden darf.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Edoxaban	kontinuierlich, 1 x täglich	12 Monate	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonisten Warfarin oder Phenprocoumon)			
Phenprocoumon	kontinuierlich, 1 x täglich	12 Monate	365
Warfarin	kontinuierlich, 1 x täglich	12 Monate	365

Verbrauch:

Edoxaban wird zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien als auch Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTE) nach initialer Anwendung eines parenteralen Antikoagulans über mindestens 5 Tage einmal täglich in einer Dosierung von 60 mg Edoxaban angewendet. Eine Dosisreduktion bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion, niedrigem Körpergewicht oder gleichzeitiger Anwendung von P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren ist laut Fachinformation empfohlen, bleibt jedoch für die Darstellung der Therapiekosten unberücksichtigt.

Für Warfarin wird ab dem dritten Behandlungstag in der Regel (in Abhängigkeit von der bestimmten Thromboplastinzeit) eine tägliche Dosis von einer ½ – 2 Tabletten (2,5 – 10 mg) empfohlen.

Für Phenprocoumon ist die empfohlene Erhaltungsdosis ab dem 4. Behandlungstag (unter erneuter Kontrolle der Thromboplastinzeit) im Bereich von 0,75 – 4,5 mg Phenprocoumon täglich (entspr. ¼ – 1½ Tabletten/Tag)

Es wurde bei einer angenommenen Behandlungsdauer von einem Jahr die entsprechenden Teilanbrüche der Arzneimittel berücksichtigt. Die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen wurden als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierungsschema	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Edoxaban	60 mg	1 x tgl. 60 mg	98	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin K-Antagonisten)				
Phenprocoumon ¹¹	3 mg	1 x täglich 0,75 mg – 4,5 mg	100	91,25 – 547,5
Warfarin	5 mg	1 x täglich 2,5 mg – 10 mg	100	182,5 - 730

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Coumadin® (Wirkstoff Warfarin) ist ein patentfreies Arzneimittel. Unter Anlegung der Kriterien, die der GKV-Spitzenverband auf der Grundlage des § 130a Abs. 3b Satz 4 i.V.m. Abs. 3a Satz 8 SGB V mit den Verbänden der pharmazeutischen Industrie in dem Leitfaden zum Herstellerabschlag definiert hat, kann für Warfarin kein Abschlag i.S.d § 130a Abs. 3b SGB V in Ansatz gebracht werden. Neben dem Originalpräparat Coumadin® und Importarzneimitteln sind keine generischen Präparate auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei dieser Sachlage ist Coumadin® nach den vorgenannten Kriterien derzeit als ein solitäres Fertigarzneimittel anzusehen, das keinem Generikawettbewerb unterliegt.

Sofern anwendbar, wurde bei der Berechnung der Therapiekosten jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Edoxaban (60 mg)	292,25 €	274,91 € [1,77 € ¹² , 15,57 € ¹⁴]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin K-Antagonist)		
Phenprocoumon	18,03 € ¹³	15,70 €

¹¹ Für den Wirkstoff Phenprocoumon wurde auf die Fachinformation von Phenprogamma 3[®] abgestellt; Stand 6/2015

¹² Rabatt nach § 130 SGB V.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
		[1,77 € ¹² , 0,56 € ¹⁴]
Warfarin	18,03 € ¹³	16,26 € [1,77 € ^{12,15}]

Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonisten) ist es notwendig, dass eine regelmäßige Bestimmung der Thromboplastinzeit mindestens alle 3-4 Wochen durchgeführt wird. In der Praxis wird der TPZ als INR-Wert überwiegend aus dem Plasma bestimmt. Daher wurde für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten die GOP 32113 herangezogen. Die venöse Blutentnahme ist prinzipiell Bestandteil der ambulanten Komplexpauschale.

Gemäß Fachinformation erfolgt die INR-Messung bei stabil eingestellten Patienten alle 3 - 4 Wochen. Die Berechnung der Kosten wird daher als Spanne für ein Jahr angegeben.

Bezeichnung der Therapie Bezeichnung	Kosten	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten/Jahr
zweckmäßige Vergleichstherapie (Vitamin-K-Antagonisten)				
Untersuchung des Gerinnungssystems unter Einschluss von PT, aPTT, Thrombinzeit u. Fibrinogen ¹⁶	1,55 €	einmalig vor Behandlungsbeginn, Der Höchstwert für die Untersuchungen entsprechend der Gebührenordnungspositionen 32110 bis 32116 beträgt 1,55 EURO.	1	1,55 €
Bestimmung der	0,60 €	regelmäßig mindestens alle 3 - 4	13 - 17	7,80 €-

¹³ Festbetrag

¹⁴ Rabatt nach § 130a.

¹⁵ Der 10%iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Absatz 3b SGB V entfällt.

¹⁶ Der Höchstwert für die Untersuchungen entsprechend der Gebührenordnungspositionen 32110 bis 32116 beträgt 1,55 Euro. (Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 4. Quartal 2014) [letzter Zugriff: 8. Dezember 2014].

Bezeichnung der Therapie Bezeichnung	Kosten	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten/Jahr
Thromboplastinzeit - aus Plasma (GOPa 32113)		Wochen		10,20 €

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 2. Mai 2014 eingegangen am 30. April 2014 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Juni 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 2. Juli 2014 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 22. Juni 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 17. Juli 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Edoxaban ist der 1. August 2015.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 20. Juli 2015 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dokuments zum Wirkstoff Edoxaban beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Oktober 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. November 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. November 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Dezember 2015 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Januar 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Januar 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juni 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	1. Dezember 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Dezember 2015 5. Januar 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Januar 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Januar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken