

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom 20. Februar 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Andexanet alfa (Ondexxya®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	4
2.1.4	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	7
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung.....	8
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	9
2.4	Therapiekosten	9
3.	Bürokratiekosten	12
4.	Verfahrensablauf	13

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 folgenden 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 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Andexanet alfa ist der 1. September 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 30. August 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Dezember 2019 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 Andexanet alfa 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Andexanet alfa 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Andexanet alfa (Ondexxya®) gemäß Fachinformation

Andexanet alfa (Ondexxya®) wird bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, angewendet, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen.

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 dagegensprechen.

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

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

- zu 1. Derzeit ist kein spezifisches Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, zugelassen.
- zu 2. Für erwachsene Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden und lebensbedrohliche oder nicht kontrollierbare Blutungen haben, kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Insgesamt ist die Evidenzlage zur Behandlung von Blutungskomplikationen bei medikamentöser Prophylaxe thrombotischer Ereignisse sehr limitiert. Bei schweren Blutungen unter Behandlung mit Rivaroxaban oder Apixaban wird in der Literatur die Gabe von Prothrombinkonzentraten als eine Option genannt, bei lebensbedrohlicher Blutung kann die Gabe von rekombinantem Faktor VIIa erwogen werden.

Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich auf lebensbedrohliche oder nicht kontrollierbare Blutungen. Neben einer möglichen Gabe von Prothrombinkonzentraten kommen für den Versuch einer Blutstillung bei lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen als weitere Therapiemöglichkeiten z.B. eine Flüssigkeitssubstitution oder die Gabe von Plasmaexpander oder Blutprodukten infrage. Ein Kriterium für die jeweils angemessene Therapie stellt dabei auch die Lokalisation der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutung dar (z.B. Hirnblutung, gastrointestinale Blutungen).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird daher eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Diese kann z.B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen.

Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten in beiden Armen optimal intensivmedizinisch behandelt werden.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Andexanet alfa wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der Nutzenbewertung lagen keine direkt vergleichenden Daten von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zugrunde.

Studie ANNEXA-4 zu Andexanet alfa

Der pharmazeutische Unternehmer legt zu Andexanet alfa die einarmige multizentrische Zulassungsstudie ANNEXA-4 vor. In die Studie wurden 352 erwachsene Patienten unter einer Behandlung mit einem FXa-Inhibitor (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban, Enoxaparin) eingeschlossen. Die Patienten mussten unter einer akuten schweren Blutung leiden und eine Aufhebung der Antikoagulation musste erforderlich sein. Die Blutungen, welche die Aufhebung der Antikoagulation erforderlich machten, waren bei 64,5 % der eingeschlossenen Patienten (schwere) intrakranielle Blutungen und bei 25,6 % der Patienten gastrointestinale Blutungen.

Die Behandlung mit Andexanet alfa zur Blutstillung erfolgte zulassungskonform mit einer initialen intravenösen Bolusgabe und anschließender intravenöser Dauerinfusion in zwei verschiedenen Dosierschemata jeweils abhängig von der letzten Dosis und dem Zeitpunkt der letzten Einnahme des FXa-Inhibitors. Die Nachbeobachtungszeit der Patienten betrug 30 Tage.

Als primäre Endpunkte der Studie wurden die prozentuale Änderung der Anti-FXa-Aktivität und das Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa erhoben. Sekundäre Endpunkte der Studie waren Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten, die Notwendigkeit von Bluttransfusionen, das Auftreten von erneuten Blutungen sowie Endpunkte zur Mortalität und unerwünschten Ereignissen.

Propensity-Score-adjustierter Vergleich

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer einen Propensity-Score(PS)-adjustierten Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien für den Vergleich von Andexanet alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen vor. In diesen schloss er für die Intervention die einarmige Studie ANNEXA-4 und für die zweckmäßige Vergleichstherapie die einarmige Studie RETRACE-II ein. Die RETRACE-II-Studie war zwar bereits Teil des Studienpools zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Nutzenbewertungsdossier, jedoch lagen dem pharmazeutischen Unternehmer zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung der vollständige Datensatz der Studie und damit die patientenindividuellen Daten noch nicht vor.

Die RETRACE-II-Studie ist eine retrospektive deutsche Beobachtungs(Register)-Studie, in die 1.338 Patienten aus 19 Hochschulzentren eingeschlossen wurden, die zwischen dem 1. Januar 2011 und dem 31. Dezember 2015 eine Vitamin-K-Antagonist-assoziierte oder eine nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzenwirkstoff-assoziierte intrazerebrale Blutung erlitten. Patienten mit intrazerebralen Blutungen im Zusammenhang mit Trauma, Tumor, arteriovenöser Malformation, aneurysmatischer Subarachnoidalblutung, akuter Thrombolyse oder anderen Koagulopathien waren von der Studie ausgeschlossen.

Endpunkte der Studie waren die Hämatomvergrößerung, das Auftreten intrakranieller und extrakranieller Komplikationen (ischämische und hämorrhagische unerwünschte Ereignisse) während des Krankenhausaufenthalts, die Mortalität vor Verlassen des Krankenhauses bzw. nach drei Monaten sowie die neurologische Funktionalität nach drei Monaten.

Für den PS-adjustierten Vergleich zieht der pharmazeutische Unternehmer nur jene Patienten heran, die innerhalb der letzten 18 Stunden mit Apixaban oder Rivaroxaban behandelt wurden und eine intrazerebrale, nicht traumata- oder tumorassoziierte Blutung erlitten. Zur weiteren Angleichung der Patientenkollektive werden Patienten der RETRACE-II-Studie mit abnormaler Leberfunktion oder Alkoholmissbrauch ausgeschlossen und im Rahmen des PS-adjustierten Vergleiches nicht berücksichtigt. Die für den Vergleich selektierte Teilpopulation (85 Patienten aus der ANNEXA-4-Studie; 97 Patienten aus der RETRACE-II-Studie) deckt somit nicht alle vom Anwendungsgebiet von Andexanet alfa umfassten Patienten ab.

Aus den vorgelegten Patientencharakteristika geht hervor, dass die Blutung im Vergleichsarm (RETRACE-II-Studie) bei 5,2 % der Patienten mit Vitamin K und bei 15,5 % der Patienten mit keiner spezifischen Therapie behandelt wurde. Für diese Patienten ist somit unklar, ob sie eine Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten haben. Weitere Angaben zu den durchgeführten Interventionen, z.B. zu Begleitmedikationen oder lokalen und intensivmedizinischen Maßnahmen, fehlen.

Um für die Unterschiede in den Patientenpopulationen zu adjustieren, führt der pharmazeutische Unternehmer einen PS-adjustierten Vergleich der einzelnen Arme aus den beiden Studien durch. Dafür wird basierend auf Patientenmerkmalen der Propensity-Score modelliert. Für den Vergleich werden die Endpunkte 30 Tage Mortalität vor Entlassung aus dem Krankenhaus, Volumenänderung (Baseline zu Follow-up) der intrazerebralen Blutungsläsion und der neurologische Zustand gemessen anhand der Modified-Rankin-Skala nach der Behandlung herangezogen. Zu den Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen legt der pharmazeutische Unternehmer hingegen keine Auswertungen vor, da für diese Endpunkte keine ausreichenden Daten aus der RETRACE-II-Studie vorliegen.

Die Ergebnisse aus einem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien sind aufgrund der fehlenden Randomisierung – trotz einer Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren – mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet, da potenziell unbekannte Confounder die Ergebnisse systematisch verzerren können. Hinzu kommt, dass bei dem vorgelegten Vergleich bei der Modellierung des Propensity-Scores einige Patientenmerkmale aufgrund fehlender Werte nicht berücksichtigt werden konnten. Beispielsweise lagen für die National Institute of Health Stroke Skala (NIHSS) bei nur 45 % der Patienten der ANNEXA-4-Population Erhebungen vor, sodass eine adäquate Adjustierung bezüglich dieses Merkmals nicht möglich war. Hier zeigen sich höhere mittlere Werte bei den Patienten aufseiten der Vergleichstherapie (8 in ANNEXA-4 vs. 10 in RETRACE-II). Dies deutet auf einen höheren Schweregrad der intrazerebralen Blutungen der Patienten aufseiten der Vergleichstherapie hin.

Ungeachtet der unzureichend vergleichbaren Patientencharakteristika zeigt sich im Ergebnis des PS-adjustierten Vergleichs für den Endpunkt Volumenänderung der intrazerebralen Blutungsläsion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Andexanet alfa (Differenz der mittleren Volumenänderung zwischen den Gruppen [ml]: -7,21; 95 %-Konfidenzintervall [-11,41; -2,83]; $p = 0,001$). Der beobachtete Effekt ist jedoch nicht groß genug, als dass dieser nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden könnte. Zudem ist unklar, wie sich dieser Endpunkt in direkt patientenrelevanten Endpunkten, wie z.B. der neurologischen Funktion oder Mortalität, widerspiegelt. Sowohl im Endpunkt neurologische Funktion als auch in der Mortalität zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Des Weiteren ist ohne eine vergleichende Auswertung zu Nebenwirkungsendpunkten eine Abwägung von Nutzen und Schaden der Intervention im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.

Insgesamt sind die vorgelegten Daten des PS-adjustierten Vergleichs daher nicht geeignet, um einen Zusatznutzen für Andexanet alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Andexanet alfa findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Dem Beschluss liegen keine direkt vergleichenden Daten einer randomisierten kontrollierten Studie von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zugrunde.

Im Rahmen der bedingten Zulassung von Andexanet alfa wurde der pharmazeutische Unternehmer seitens der europäischen Zulassungsbehörde verpflichtet, direkt vergleichende Daten von Andexanet alfa gegenüber der derzeit üblichen Standardversorgung bis zum 30. Juni 2023 vorzulegen.

Gemäß dieser Auflage der EMA ist im Jahr 2019 eine randomisierte kontrollierte Studie gestartet, in der Andexanet alfa gegenüber der Standardversorgung bei Patienten verglichen wird, die mit einem direkten FXa-Inhibitor behandelt werden und intrakranielle Blutungen erleiden (*Studie 18-513*). Die Studie wird voraussichtlich 2023 abgeschlossen sein.

Vor dem Hintergrund, dass direkt vergleichende klinische Daten erwartet werden, die für die Nutzenbewertung von Andexanet alfa in der vorliegenden Indikation grundsätzlich relevant sind, ist es gerechtfertigt, die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zeitlich zu befristen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass mit der beauftragten Studie ausschließlich Daten zu Patienten mit intrakraniellen Blutungen generiert werden. Demzufolge werden sich auf Basis dieser Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen von Andexanet alfa bei Patienten mit extrakraniellen Blutungen ableiten lassen.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse der seitens der EMA beauftragten direkt vergleichenden Studie von Andexanet alfa gegenüber der Standardtherapie vorgelegt werden. Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. November 2023 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Absatz 1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Absatz 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Andexanet alfa erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Andexanet alfa einzureichen (§ 4 Absatz 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Andexanet alfa aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 VerfO) durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Ondexxya® mit dem Wirkstoff Andexanet alfa. Ondexxya® wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen bestimmt.

Für Andexanet alfa liegen keine direkt vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer einen Propensity-Score-adjustierten Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien für den Vergleich von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen vor. Für die Intervention wird die einarmige Zulassungsstudie ANNEXA-4 und für die zweckmäßige Vergleichstherapie die retrospektive deutsche Beobachtungs(Register)-Studie RETRACE-II eingeschlossen.

Die Patientencharakteristika der Studien, die für den Propensity-Score-adjustierten Vergleich herangezogen wurden, zeigen – insbesondere im Hinblick auf den Schweregrad der intrazerebralen Blutungen – keine hinreichende Ähnlichkeit. Für den Endpunkt Volumenänderung der intrazerebralen Blutungsläsion ergibt sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Andexanet alfa, der Effekt ist jedoch nicht groß genug, als dass dieser nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden könnte. Zudem ist unklar, wie sich dieser Endpunkt in direkt patientenrelevanten Endpunkten, wie z.B. der neurologischen Funktion oder Mortalität, widerspiegelt. Sowohl im Endpunkt neurologische Funktion als auch in der Mortalität zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Des Weiteren liegen keine vergleichenden Daten zu Nebenwirkungsendpunkten vor, sodass eine Abwägung von Nutzen und Schaden der Intervention im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich ist.

Insgesamt sind die vorgelegten Daten daher nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Andexanet alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Der Beschluss ist befristet bis 1. November 2023.

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

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt.

Aufgrund unberücksichtigter Diagnosecodes, potenziell abweichender Patientenzahlen für das Jahr 2019 und durch den Einschluss von Personen mit kontrollierbaren oder nicht lebensbedrohlichen Blutungen für die obere Grenze sowie den Ausschluss weiterer Personen mit lebensbedrohlichen Blutungen für die untere Grenze ist die angegebene Spanne der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.

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 Ondexxya® (Wirkstoff: Andexanet alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. November 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_de.pdf

Andexanet alfa ist ausschließlich zur Anwendung im Krankenhaus bestimmt.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Nach der Gabe von Andexanet alfa wird eine Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Thrombose dringend empfohlen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2020).

Erwachsene Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, und eine lebensbedrohliche oder nicht kontrollierbare Blutung erleiden, werden grundsätzlich im Rahmen einer optimierten Standardtherapie behandelt. Die Therapiekosten für eine optimierte Standardtherapie sind patientenindividuell unterschiedlich.

Da eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird eine optimierte Standardtherapie auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet.

Dabei kann eine optimierte Standardtherapie in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Andexanet alfa	Einmalgabe	1	1	1
eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Es wird für die Abbildung der Kosten der Therapie mit Andexanet alfa angenommen, dass pro Patient nur einmal pro Jahr die Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls mehr als eine Blutung pro Jahr auftreten kann, sodass eine mehrmalige Aufhebung der Antikoagulation erforderlich sein kann.

Andexanet alfa² wird als intravenöse Bolusgabe verabreicht, gefolgt von einer Dauerinfusion. Das niedrige Dosierungsschema sieht eine initiale Bolusgabe von 400 mg Andexanet alfa vor, gefolgt von einer Dauerinfusion mit 480 mg Andexanet alfa.

Das hohe Dosierungsschema sieht eine initiale Bolusgabe von 800 mg Andexanet alfa vor, gefolgt von einer Dauerinfusion mit 960 mg Andexanet alfa.

Das empfohlene Dosierungsschema (niedrige Dosis vs. hohe Dosis) von Andexanet alfa richtet sich nach der zum Zeitpunkt der Aufhebung der Antikoagulation vom Patienten aktuell eingenommenen Apixaban- bzw. Rivaroxaban-Dosis sowie nach der seit der letzten Einnahme von Apixaban bzw. Rivaroxaban verstrichenen Zeit.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Andexanet alfa	(400 mg + 480 mg) – (800 mg + 960 mg)	(400 mg + 480 mg) – (800 mg + 960 mg)	5 x 200 mg – 9 x 200 mg	1	5 x 200 mg – 9 x 200 mg
eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen	patientenindividuell unterschiedlich				

² Andexanet alfa ist ausschließlich zur Anwendung im Krankenhaus bestimmt.

Kosten:

Andexanet alfa ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur als Klinikpackung abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. 19 % Mehrwertsteuer zu Grunde gelegt.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung)	Mehrwertsteuer von 19 %	Kosten
Zu bewertendes Arzneimittel				
Andexanet alfa	4 DFL	12.800 €	2.432 €	15.232 €
eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen	patientenindividuell unterschiedlich			
Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche				

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Juni 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 30. August 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Andexanet alfa beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. August 2019 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 Dossiers zum Wirkstoff Andexanet alfa beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. November 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Dezember 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Dezember 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Januar 2020 statt.

Mit Schreiben vom 6. Januar 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 31. Januar 2020 übermittelt.

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 11. Februar 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Januar 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. Januar 2020 4. Februar 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Februar 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken