

IQWiG-Berichte – Nr. 334

Edoxaban – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A15-29
Version: 1.0
Stand: 28.10.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Edoxaban – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

20.07.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-29

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Hintergrund

Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Edoxaban gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.07.2015 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Der Wirkstoff Edoxaban ist für 2 verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das vorliegende Dokument enthält für jedes dieser Anwendungsgebiete ein Bewertungsmodul. In der nachfolgenden Tabelle werden die Anwendungsgebiete und das jeweils zugehörige Bewertungsmodul benannt.

Tabelle 1: Anwendungsgebiete und zugehörige Bewertungsmodule

Anwendungsgebiet	Bewertungsmodul
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese	I
Behandlung von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien sowie Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien bei Erwachsenen	II

Jedes Bewertungsmodul gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 jedes Bewertungsmoduls sind die wesentlichen Inhalte der Bewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt den Aufbau eines Bewertungsmoduls im Detail.

Tabelle 2: Erläuterungen zum Aufbau eines Bewertungsmoduls

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Bewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Für das Bewertungsmodul II befinden sich abweichend vom oben genannten Aufbau die Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung sowie die Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht in den Abschnitten 2.2 bis 2.5. In Abschnitt 2.6 sind die entsprechenden Kommentierungen zu Modul 3 und Modul 4 enthalten.

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.

Edoxaban

Bewertungsmodul I

Prophylaxe von Schlaganfällen und SEE bei Patienten mit NVAF

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Birgit Linnemann, Praxis am Grüneburgweg, Frankfurt am Main

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Bewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Bewertung eingebunden. Für die Inhalte der Bewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Bewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Michael Köhler
- Katharina Biester
- Gertrud Egger
- Andreas Gerber-Grote
- Ulrich Grouven
- Astrid Seidl
- Volker Vervölgyi
- Siw Waffenschmidt

Schlagwörter: Edoxaban, Vorhofflimmern, Nutzenbewertung

Keywords: Edoxaban, Atrial Fibrillation, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	I.vi
Abbildungsverzeichnis.....	I.vii
Abkürzungsverzeichnis.....	I.viii
I 1 Hintergrund.....	I.1
I 2 Nutzenbewertung.....	I.2
I 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	I.2
I 2.2 Fragestellung	I.8
I 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.8
I 2.3.1 Eingeschlossene Studien	I.8
I 2.3.2 Studiencharakteristika	I.9
I 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.16
I 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.16
I 2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	I.18
I 2.4.3 Ergebnisse.....	I.19
I 2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.25
I 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	I.30
I 2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.30
I 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.34
I 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	I.36
I 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	I.38
I 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	I.38
I 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	I.38
I 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	I.38
I 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	I.38
I 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	I.40
I 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung	I.40
I 2.7.2.3.2 Studienpool	I.41
I 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	I.41
I 2.7.2.4.1 Studiendesign und Population	I.41
I 2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial	I.43

I 2.7.2.4.3	Ergebnisse	I.43
I 2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	I.48
I 2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	I.49
I 2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	I.49
I 2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	I.49
I 2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	I.49
I 2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	I.50
I 2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	I.51
I 2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	I.51
I 2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	I.51
I 2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	I.51
I 2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	I.51
I 3	Kosten der Therapie	I.52
I 3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	I.52
I 3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	I.52
I 3.1.2	Therapeutischer Bedarf	I.52
I 3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	I.52
I 3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	I.53
I 3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	I.53
I 3.2.1	Behandlungsdauer	I.53
I 3.2.2	Verbrauch	I.53
I 3.2.3	Kosten.....	I.54
I 3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	I.54
I 3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	I.54
I 3.2.6	Versorgungsanteile	I.54
I 3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	I.54
I 4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	I.55

I 4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	I.55
I 4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	I.55
I 4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 A, Abschnitt 3.4)	I.55
I 5	Zusammenfassung der Bewertung.....	I.56
I 5.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet.....	I.56
I 5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	I.56
I 5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	I.57
I 5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	I.57
I 5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.57
I 6	Literatur	I.60
I Anhang A	– Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie ENGAGE AF- TIMI 48 (sofern verfügbar).....	I.62
I Anhang B	– Ergebnisse zu Nebenwirkungen (ohne Blutungsereignisse)	I.67
I Anhang C	– Begleitbehandlung mit anderen Antikoagulanzen als der Studienmedikation	I.71
I Anhang D	– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	I.72

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Edoxaban – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	I.7
Tabelle 2: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin	I.8
Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin	I.10
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin	I.11
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin	I.13
Tabelle 6: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin	I.15
Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin	I.16
Tabelle 8: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin	I.18
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin	I.19
Tabelle 10: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin	I.20
Tabelle 11: Subgruppen: RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin	I.26
Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Edoxaban vs. Warfarin	I.31
Tabelle 13: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin	I.34
Tabelle 14: Edoxaban – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	I.35
Tabelle 15: Edoxaban – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	I.56
Tabelle 16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	I.57
Tabelle 17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	I.57
Tabelle 18: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin	I.67
Tabelle 19: Häufige SUE ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin	I.69
Tabelle 20: Häufige dauerhafte Abbrüche wegen UE ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin	I.70
Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulationen – Begleitbehandlung mit Antikoagulanzen während der Behandlungsphase – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin	I.71

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtmortalität	I.62
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)	I.62
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SEE	I.63
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Myokardinfarkt	I.63
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt TIA	I.64
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung	I.64
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt größere Blutung	I.65
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutung	I.65
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall, SEE, größere Blutung oder Gesamtmortalität	I.66

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ARR	absolute Risikoreduktion
EPAR	European Public Assessment Report
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
INR	international normalized ratio
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
NOAK	neue orale Antikoagulantien
NVAf	non-valvular atrial fibrillation (nicht valvuläres Vorhofflimmern)
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Term (bevorzugte Benennung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SEE	systemisches embolisches Ereignis
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TIA	transitorische ischämische Attacke
UE	unerwünschtes Ereignis
VKA	Vitamin-K-Antagonisten

I 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Edoxaban gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.07.2015 übermittelt.

Der Wirkstoff Edoxaban ist für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das vorliegende Bewertungsmodul I enthält die Bewertung des Anwendungsgebiets Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

I 2 Nutzenbewertung

I 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Edoxaban gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.07.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Edoxaban im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA) als zweckmäßiger 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 ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese.

Der G-BA legte als zweckmäßige Vergleichstherapie VKA fest. Der pU wählte Warfarin unter den VKA aus. Die vorliegende Bewertung wurde gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Der Wahl wurde für die vorliegende Nutzenbewertung gefolgt. Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten auf Basis von RCT mit einer Mindeststudiendauer von 6 Monaten vorgenommen.

Ergebnisse

Studienpool und Studien- und Interventionscharakteristika

In die Nutzenbewertung wurde die Studie ENGAGE AF-TIMI 48 eingeschlossen. Dabei handelte es sich um eine abgeschlossene, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie mit 3 Behandlungsarmen. Die Studie wurde multizentrisch durchgeführt in Ländern Nord- und Lateinamerikas, West- und Osteuropas sowie Asiens und in Südafrika.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Vorhofflimmern innerhalb der letzten 12 Monate. Die Patientenpopulation der Studie entsprach der Zielpopulation der Zulassung. Allerdings waren Patienten mit einem CHADS₂-Score von < 2 , die auch von der Zulassung von Edoxaban umfasst sind, von der Studie ausgeschlossen.

Patienteneinschluss und Behandlungsdauer waren ereignisgesteuert. So sollte die Studie solange dauern, bis 448 Ereignisse des primären Endpunkts Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis (SEE) aufgetreten waren.

Die Patienten wurden auf 2 Edoxaban-Arme randomisiert, von denen nur einer für die Nutzenbewertung relevant war (60 mg; N = 7035), und auf einen Warfarin-Arm (N = 7036). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach CHADS₂-Score und innerhalb der CHADS₂-Strata danach, ob eine Dosisreduktion notwendig war. Die Edoxaban-Dosis von 60 mg/Tag ist

gemäß Zulassung zu halbieren, wenn bestimmte Voraussetzungen bezogen auf das Körpergewicht, die Kreatinin-Clearance und Begleitmedikation gegeben sind. Insgesamt waren die Daten zu 14071 Patienten aus der Studie für die vorliegende Nutzenbewertung relevant.

Im Kontrollarm wurde Warfarin in individueller Dosierung verabreicht, sodass bei den Patienten ein INR (international normalised ratio)-Wert zwischen 2,0 und 3,0 aufrechterhalten wurde. Dies entspricht der Zulassung.

Die Studie untersuchte patientenrelevante Endpunkte.

Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial wurde sowohl auf Studienebene als auch für alle Endpunkte, für die Daten zur Verfügung standen, als niedrig eingestuft. Die Studie ist geeignet, Hinweise auf einen Zusatznutzen abzuleiten.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber Warfarin. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtmortalität ist damit nicht belegt.

Morbidität – Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannte Ursache)

Für den Endpunkt Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannte Ursache) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber Warfarin. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannte Ursache) ist damit nicht belegt.

Morbidität – Schlaganfall (ischämisch)

Für den Endpunkt Schlaganfall (ischämisch) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber Warfarin. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt Schlaganfall (ischämisch) ist damit nicht belegt.

Morbidität – Schlaganfall (hämorrhagisch)

Für den Endpunkt Schlaganfall (hämorrhagisch) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban. Darüber hinaus zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Dabei ergibt sich für Frauen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Für Männer

ist ein Zusatznutzen von Edoxaban für den Endpunkt Schlaganfall (hämorrhagisch) damit nicht belegt.

Morbidität – Schlaganfall (unbekannte Ursache)

Für den Endpunkt Schlaganfall (unbekannte Ursache) lagen keine verwertbaren Daten vor. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber Warfarin. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt Schlaganfall (unbekannte Ursache) ist damit nicht belegt.

Morbidität – Schlaganfall (zu Behinderung führend)

Für den Endpunkt Schlaganfall (zu Behinderung führend) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Darüber hinaus zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Schlaganfall- und SEE-Risiko, ausgedrückt durch den CHADS₂-Score. Dabei ergibt sich für Patienten mit einem Score > 3 ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Für Patienten mit einem Score ≤ 3 ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Für Patienten mit einem CHADS₂-Score ≤ 3 ist ein Zusatznutzen von Edoxaban für den Endpunkt Schlaganfall (zu Behinderung führend) damit nicht belegt.

Morbidität – SEE

Für den Endpunkt SEE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber Warfarin. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt SEE ist damit nicht belegt.

Morbidität – Myokardinfarkt

Für den Endpunkt Myokardinfarkt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber Warfarin. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt Myokardinfarkt ist damit nicht belegt.

Morbidität – TIA

Für den Endpunkt TIA zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber Warfarin. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt TIA ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU hat keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgelegt. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber Warfarin. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung

Für den kombinierten Endpunkt größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban. Darüber hinaus zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Merkmale Geschlecht und Nierenfunktion (ausgedrückt über die Kreatinin-Clearance) sowie ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region. Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen ließen sich die Subgruppenergebnisse nicht alle interpretieren. Nur für das Merkmal Geschlecht zeigte sich über mehrere Endpunkte hinweg konsistent eine Interaktion. Somit wurden ausschließlich die Subgruppenergebnisse für das Merkmal Geschlecht betrachtet.

Für den Endpunkt größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung ergibt sich dabei für Frauen ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Edoxaban gegenüber Warfarin. Ein höherer oder geringerer Schaden von Edoxaban für den Endpunkt größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung ist für Männer damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – Größere Blutung

Für den Endpunkt größere Blutung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin.

Nebenwirkungen – Klinisch relevante nicht größere Blutung

Für den Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban. Darüber hinaus zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Alter sowie ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen ließen sich die Subgruppenergebnisse nicht alle interpretieren. Nur für das Merkmal Geschlecht zeigte sich über mehrere Endpunkte hinweg konsistent eine Interaktion. Somit wurden ausschließlich die Subgruppenergebnisse für das Merkmal Geschlecht betrachtet.

Dabei ergibt sich für Frauen ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Ein höherer oder geringerer Schaden von Edoxaban ist für Männer für den Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutung damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – Gesamtrate SUE

Für die Gesamtrate der SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban.

Darüber hinaus zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Dabei ergibt sich für Frauen ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Ein höherer oder geringerer Schaden von Edoxaban ist für Männer für den Endpunkt SUE damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein höherer oder geringerer Schaden von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin ist für den Endpunkt Abbruch wegen UE damit nicht belegt.

Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen – Schlaganfall, SEE, größere Blutung oder Gesamtmortalität

Für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall, SEE, größere Blutung oder Gesamtmortalität zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Schaden von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin.

Das Ergebnis ist kongruent mit den für die einzelnen Endpunkte beobachteten Ergebnissen, da sich auch für die größeren Blutungen ein Vorteil zugunsten von Edoxaban zeigte.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse wurden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Edoxaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAF und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder TIA in der Anamnese wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich positive Effekte, und zwar in den Endpunktkategorien Morbidität, Nebenwirkungen und im kombinierten Endpunkt zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen. Dabei lag die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen oder geringeren Schaden für alle Endpunkte jeweils bei einem Hinweis. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist im Falle der Endpunkte Schlaganfall (hämorrhagisch) und größere Blutung jeweils beträchtlich; bei den Endpunkten Schlaganfall (zu Behinderung führend), klinisch relevante nicht größere Blutung, SUE und dem kombinierten Endpunkt aus Schlaganfall, SEE, größere Blutung oder Gesamtmortalität ist das Ausmaß jeweils gering.

Für das Merkmal Geschlecht zeigte sich über mehrere Endpunkte hinweg konsistent eine Interaktion. Die entsprechenden Ergebnisse der Subgruppenanalysen stellen einen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation allerdings nicht infrage.

Tabelle 1 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Edoxaban im Anwendungsgebiet Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAf und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder TIA in der Anamnese.

Tabelle 1: Edoxaban – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAf und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder TIA in der Anamnese	VKA (Warfarin)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NVAf: nicht valvuläres Vorhofflimmern; TIA: transitorische ischämische Attacke; VKA: Vitamin-K-Antagonisten		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Edoxaban im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA) als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAf und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder TIA in der Anamnese.

Der G-BA legte als zweckmäßige Vergleichstherapie VKA fest. Der pU wählte Warfarin unter den VKA aus. Die vorliegende Bewertung wurde gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Der Wahl wurde für die vorliegende Nutzenbewertung gefolgt. Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten auf Basis von RCT mit einer Mindeststudiendauer von 6 Monaten vorgenommen.

I 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Edoxaban (Stand zum 05.06.2015)
- bibliografische Recherche zu Edoxaban (letzte Suche am 16.06.2015)
- Suche in Studienregistern zu Edoxaban (letzte Suche am 05.06.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Edoxaban (letzte Suche am 01.07.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 2: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
ENGAGE AF-TIMI 48	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Abschnitt I 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

I 2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 3 und Tabelle 4 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ENGAGE AF-TIMI 48	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit dokumentiertem Vorhofflimmern innerhalb der letzten 12 Monate, bei denen eine Behandlung mit Antikoagulanzen angezeigt und geplant war; alle Studienteilnehmer mussten einen CHADS ₂ -Score von ≥ 2 aufweisen	Edoxaban 30 mg (N = 7034) ^b Edoxaban 60 mg (N = 7035) Warfarin (N = 7036)	Screening: bis zu 60 Tagen ereignisgesteuerte Studiendauer: nach 448 Ereignissen im primären Endpunkt Studienende für alle Patienten	1393 Zentren in 46 Ländern in Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa ^c , Osteuropa, Asien und Südafrika 11/2008–05/2013	primär: Schlaganfall oder SEE sekundär: ▪ Schlaganfall ^d ▪ Schlaganfall (zu Behinderung führend) ▪ Myokardinfarkt ▪ TIA ▪ größere oder klinisch relevante nicht größere Blutungen sowie die Einzelkomponenten ▪ Schlaganfall, SEE, größere Blutungen oder Gesamtmortalität sowie die Einzelkomponenten ▪ UE
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: Der Edoxaban 30 mg-Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird daher im Folgenden nicht mehr betrachtet. c: einschließlich Israel und Türkei d: ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache CHADS₂: Summenscore zur Kategorisierung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SEE: systemisches embolisches Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
ENGAGE AF-TIMI 48	Edoxaban, oral, 60 mg 1-mal täglich + Placebo Dosisreduktion auf 30 mg 1-mal täglich bei Vorliegen von mindestens 1 Faktor: - permanente Dosisreduktion bei $30 \leq \text{CrCl} \leq 50 \text{ ml/min}$ oder Körpergewicht $\leq 60 \text{ kg}$ - temporäre Dosisreduktion bei Begleitbehandlung mit Verapamil, Chinidin oder Dronedaron	Warfarin, oral patientenindividuell dosiert zur Aufrechterhaltung einer INR von 2,0 bis 3,0 + Placebo	nicht erlaubte Begleitmedikation: - andere Antikoagulanzen - Fibrinolytika - duale antithrombozytäre Therapien - dauerhafte Anwendung (≥ 4 Tage) von oralen oder parenteralen NSAR außer Aspirin - P-gp-Inhibitoren Ritonavir, Nelfinavir, Indinavir, Saquinvir und Cyclosporin temporäre Unterbrechung der Studienmedikation bei systemischer Gabe von: Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Azithromycin oder Clarithromycin (topische Anwendung war zulässig) für ≤ 3 Wochen Die Gabe von Aspirin sollte – außer in Notfällen – auf $< 100 \text{ mg/Tag}$ begrenzt bleiben
CrCl: Kreatinin-Clearance; INR: International Normalized Ratio; NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika; P-gp: P-Glykoprotein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Bei der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 handelt es sich um eine abgeschlossene, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie mit 3 Behandlungsarmen, wovon in 2 Armen Edoxaban, in jeweils anderer Dosierung, verabreicht wurde und einem weiteren Arm Warfarin. Die Studie wurde multizentrisch durchgeführt in Ländern Nord- und Lateinamerikas, West- und Osteuropas sowie Asiens und in Südafrika.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Vorhofflimmern innerhalb der letzten 12 Monate. Die Patientenpopulation der Studie entsprach der Zielpopulation der Zulassung. Allerdings waren Patienten mit einem CHADS₂-Score von < 2 , die auch von der Zulassung von Edoxaban umfasst sind, von der Studie ausgeschlossen.

Patienteneinschluss und Behandlungsdauer waren ereignisgesteuert. So sollte die Studie solange dauern, bis 448 Ereignisse des primären Endpunkts Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis (SEE) aufgetreten waren.

Die Patienten wurden auf 2 Edoxaban-Arme randomisiert (30 mg: N = 7034; 60 mg: N = 7035) und einen Warfarin-Arm (N = 7036). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert

nach CHADS₂-Score und innerhalb der CHADS₂-Strata danach, ob eine Dosisreduktion notwendig war. Eine zulassungskonforme Dosierung von Edoxaban erfolgte nur im 60 mg-Arm, sodass nachfolgend nur noch dieser Edoxaban-Arm betrachtet wird. Insgesamt waren somit die Daten von 14071 Patienten aus der Studie für die vorliegende Nutzenbewertung relevant.

Bei Vorliegen bestimmter Voraussetzungen wurde diese Dosierung jeweils auf die Hälfte reduziert, so bei einer Kreatinin-Clearance ab 30 ml/min bis 50 ml/min sowie bei einem Körpergewicht von 60 kg und weniger. Laut Zulassung soll die Dosis zudem auf 30 mg reduziert werden, wenn eine Begleitbehandlung mit Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol vorliegt [1]. Abweichend von der Zulassung wurde in der Studie hingegen eine temporäre Halbierung der Edoxaban-Dosis bei einer Begleitbehandlung mit Verapamil, Chinidin und Dronedaron vorgenommen. Die Zahl der Patienten, die Verapamil und Chinidin erhalten hatten und Edoxaban somit in einer zu niedrigen Dosis erhielten, lag jedoch bei unter 5 %. Erythromycin oder Ketoconazol hatten nur ca. 1 % der Patienten erhalten, ohne dass ihre Edoxaban-Dosis halbiert wurde. Die Abweichungen von der zulassungsgemäßen Anwendung wurden somit für die Nutzenbewertung als nicht relevant angesehen.

Im Kontrollarm wurde Warfarin in individueller Dosierung verabreicht, sodass bei den Patienten ein INR-Wert zwischen 2,0 und 3,0 aufrechterhalten wurde. Dies entspricht der Zulassung.

In beiden relevanten Studienarmen war die Begleitmedikation mit bestimmten Medikamenten, wie auch anderen Antikoagulanzen, verboten. Diese konnten nur dann eingesetzt werden, wenn die Studienmedikation vorübergehend unterbrochen wurde.

Primärer Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt aus Schlaganfall oder SEE. Die sekundären Endpunkte umfassten u. a. Schlaganfälle (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache), Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke (TIA), gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Blutungsereignisse verschiedener Ausprägung und weitere unerwünschte Ereignisse (UE).

Tabelle 5 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin

Studie Charakteristika Kategorie	Edoxaban N = 7035 ^a	Warfarin N = 7036 ^a
ENGAGE AF-TIMI 48		
Alter [Jahre], MW (SD)	71 (10)	71 (9)
Geschlecht [w / m], %	38 / 62	38 / 62
CHADS ₂ -Score, Median (oberes Quartil; unteres Quartil)	3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)
HAS-BLED-Score, Median (oberes Quartil; unteres Quartil)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)
Vorgeschichte Schlaganfall, n (%)	1299 (18,5)	1326 (18,8)
Vorgeschichte TIA, n (%)	837 (11,9)	797 (11,3)
vorausgegangene VKA-Therapie ^b , n (%)	4140 (58,8)	4138 (58,8)
Körpergewicht [kg], MW (SD)	84,1 (20,40)	83,7 (20,10)
Kreatinin-Clearance [ml/min], MW (SD)	76,5 (31,42)	76,1 (31,18)
Region, n (%)		
Nordamerika	1559 (22,2)	1562 (22,2)
Lateinamerika	886 (12,6)	888 (12,6)
Westeuropa	1079 (15,3)	1078 (15,3)
Osteuropa	2383 (33,9)	2381 (33,8)
Asien / Pazifik (ohne Japan) und Südafrika	792 (11,3)	790 (11,2)
Japan	336 (4,8)	337 (4,8)
Ethnie, n (%)		
Kaukasier	5693 (80,9)	5697 (81,0)
Schwarze	96 (1,4)	88 (1,3)
Asiaten	964 (13,7)	967 (13,7)
Amerikanische Indianer / Ureinwohner von Alaska	13 (0,2)	16 (0,2)
Ureinwohner von Hawaii / pazifische Insulaner	3 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Andere	266 (3,8)	267 (3,8)
Studienabbrecher, n (%)	807 (11,5)	879 (12,5)
Therapieabbrecher, n (%)	2415 (34,4) ^c	2417 (34,5) ^c
a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b: Die Anzahl der Patienten, die andere gerinnungshemmende Medikamente erhalten hatten, lag bei unter 1 % c: Safety Population, in beiden Behandlungsgruppen N = 7012 CHADS₂: Summenscore zur Kategorisierung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern; HAS-BLED: Summenscore zur Kategorisierung des Blutungsrisikos bei Vorhofflimmern; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TIA: transitorische ischämische Attacke; VKA: Vitamin-K-Antagonisten; w: weiblich; vs.: versus		

Die Charakteristika der in die Studie ENGAGE AF-TIMI 48 eingeschlossenen Patienten waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Patienten waren im Mittel 71 Jahre alt. Etwa ein Drittel der Patienten waren Frauen.

Bei allen Patienten wurde initial das Risiko für Schlaganfälle und SEE mittels des CHADS₂-Scores und das Risiko für Blutungen mittels des HAS-BLED-Scores untersucht. Der CHADS₂-Score ist eine Skala von 1 bis 6 Punkten, wobei das Schlaganfall- und SEE-Risiko anhand des Vorliegens der Faktoren chronische Herzinsuffizienz (1 Punkt), Bluthochdruck (1 Punkt), Alter ≥ 75 Jahre (1 Punkt), Diabetes mellitus (1 Punkt) und vorausgegangener Schlaganfall / TIA / Thromboembolie (2 Punkte) bestimmt wird [2]. Der CHADS₂-Score lag in beiden Behandlungsarmen im Median bei 3 Punkten.

Der HAS-BLED-Score ist eine Skala von 1 bis maximal 9 Punkten, wobei das Risiko für Blutungen anhand der Faktoren arterielle Hypertonie (1 Punkt), abnorme Leberfunktion / dialysepflichtige Nierenfunktionseinschränkung (1 bis 2 Punkte), Schlaganfall (1 Punkt), Blutung (1 Punkt), labiler INR-Wert (1 Punkt), höheres Alter (1 Punkt) und Drogen- oder Alkoholabusus (1 bis 2 Punkte) beurteilt wird. Im Median lag der HAS-BLED-Score der Patienten bei 1 Punkt.

Etwa 59 % der Patienten waren zu Beginn der Studie bereits mit VKA vorthera­piert. Ungefähr 19 % bzw. 12 % hatten schon einmal einen Schlaganfall bzw. eine TIA.

Das mittlere Körpergewicht lag bei ca. 84 kg, die Kreatinin-Clearance im Mittel bei ca. 76 ml/min.

Die große Mehrheit der Patienten (81 %) waren Kaukasier, wobei die Patienten hauptsächlich aus Nordamerika (22 %) oder Osteuropa (34 %) kamen.

Die Rate der Studienabbrecher lag bei ca. 12 %, die der Therapieabbrecher bei etwas über 34 %.

Tabelle 6 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patienten, die mittlere und mediane Studiendauer sowie den prozentualen Anteil der Zeit, in der die Patienten innerhalb der Studiendauer mit Edoxaban oder Warfarin behandelt wurden.

Tabelle 6: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Edoxaban N = 7035	Warfarin N = 7036
ENGAGE AF-TIMI 48		
Behandlungsdauer [Tage]		
Median [Min; Max]	904 [1; 1530]	904 [1; 1540]
Mittelwert (SD)	805,9 (309,82)	811,0 (383,14)
Studiendauer [Tage]		
Median [Min; Max]	1023 [2; 1547]	1021 [1; 1540]
Mittelwert (SD)	999,6 (249,94)	993,9 (254,15)
Tage unter Exposition [%]		
Median [Min; Max]	99,0 [0,1; 100]	98,9 [0,1; 100]
Mittelwert (SD)	80,3 (32,51)	81,4 (31,27)
Patienten, die die Therapie mindestens einmal unterbrochen haben, n (%) ^a	4386 (62,5) ^b	4590 (65,5) ^b
a: Als Unterbrechung der Therapie wurde eine Nicht-Einnahme der Studienmedikation von ≥ 3 Tagen gewertet, die danach wieder fortgesetzt wurde.		
b: Safety Population, in beiden Behandlungsgruppen N = 7012		
Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; w: weiblich; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl der randomisierten Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die Behandlungsdauer mit Edoxaban oder Warfarin unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht wesentlich. Somit gab es keine auffälligen Unterschiede bei vorübergehenden Behandlungsunterbrechungen.

Während der Teilnahme an der Studie war es möglich, die Behandlung mit der Studienmedikation abzusetzen und später wieder aufzunehmen. Dies betraf 63 % bzw. 66 % der Patienten für Edoxaban bzw. Warfarin.

Tabelle 7 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ENGAGE AF-TIMI 48	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

I 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt I 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)
 - Schlaganfall (ischämisch)
 - Schlaganfall (hämorrhagisch)
 - Schlaganfall (unbekannte Ursache)
 - Schlaganfall, zur Behinderung führend
 - SEE
 - Myokardinfarkt
 - TIA
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Nebenwirkungen
 - Größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung
 - Größere Blutung (inklusive Darstellung der Lokalisation intra- und extrakraniell)
 - Klinisch relevante nicht größere Blutung
 - Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen UE
- Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen
 - Schlaganfall, SEE, größere Blutung oder Gesamtmortalität

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt I 2.7.2.4.3). Hierbei handelt es sich zum Teil um kombinierte Endpunkte (Schlaganfall oder SEE; Schlaganfall, SEE oder Gesamtmortalität; Schlaganfall, SEE oder kardiovaskuläre Mortalität; schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis), die über den eingeschlossenen kombinierten Endpunkt Schlaganfall, SEE, größere Blutung oder Gesamtmortalität umfassender abgebildet werden. Zudem wird die kardiovaskuläre Mortalität nicht als relevant angesehen, da sie durch die Gesamtmortalität ausreichend abgebildet ist. Für das Instrument EQ-5D-3L, über das der pU die gesundheitsbezogene Lebensqualität erheben wollte, lagen keine verwertbaren, patientenrelevanten Auswertungen vor.

Nicht eingeschlossen in die vorliegende Bewertung wurden zudem die Endpunkte zu gastrointestinalen Blutungen und Therapieabbruch wegen SUE. In die vorliegende Bewertung wurden, anders als vom pU, über Blutungen hinausgehend keine spezifischen UE eingeschlossen.

Der pU nutzte für die meisten von ihm eingeschlossenen Endpunkte als Effektmaß das Hazard Ratio (HR). Für UE, außer für Blutungsereignisse, verwendete der pU die Effektmaße relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und absolute Risikoreduktion (ARR) als Effektschätzer. Da sich die mittlere bzw. mediane Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsgruppen kaum unterschied, konnte für die Endpunkte zu UE das RR herangezogen werden.

Tabelle 8 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 8: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin

Studie	Endpunkte															
	Gesamtmortalität	Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannte Ursache)	Schlaganfall (ischämisch)	Schlaganfall (hämorrhagisch)	Schlaganfall (unbekannte Ursache)	Schlaganfall (zu Behinderung führend)	SEE	Myokardinfarkt	TIA	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung	Größere Blutung ^c	Klinisch relevante nicht größere Blutung	SUE	Abbruch wegen UE	Schlaganfall, SEE, größere Blutungen oder Gesamtmortalität
ENGAGE AF-TIMI 48	ja	ja	ja	ja	nein ^a	ja	ja	ja	ja	nein ^b	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a: Der pU gab lediglich deskriptiv an, dass es keine Schlaganfälle unbekannter Ursache gegeben habe; diese Angabe ist nicht nachvollziehbar (siehe Abschnitt I 2.7.2.4.3). b: Der pU hat die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht mit einem geeigneten Instrument erfasst. c: inklusive Darstellung der Lokalisationen intra- und extrakraniell RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SEE: systemisches embolisches Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus																

I 2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 9 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin

Studie	Endpunkte																
	Studienebene	Gesamt mortalität	Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannte Ursache)	Schlaganfall (ischämisch)	Schlaganfall (hämorrhagisch)	Schlaganfall (unbekannte Ursache)	Schlaganfall (zu Behinderung führend)	SEE	Myokardinfarkt	TIA	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung	Größere Blutung ^b	Klinisch relevante nicht größere Blutung	SUE	Abbruch wegen UE	Schlaganfall, SEE, größere Blutungen oder Gesamt mortalität
ENGAGE AF-TIMI 48	N	N	N	N	N	– ^a	N	N	N	N	– ^a	N	N	N	N	N	N
a: keine verwertbaren Daten vorhanden b: inklusive Darstellung der Lokalisationen intra- und extrakraniell H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SEE: systemisches embolisches Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus																	

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wurde für alle Endpunkte, für die Daten zur Verfügung standen, als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Die Studie ist geeignet, Hinweise auf einen Zusatznutzen abzuleiten.

I 2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 10 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Edoxaban mit Warfarin zur Prophylaxe von Schlaganfällen und SEE bei erwachsenen Patienten mit NVAF und bestimmten Risikofaktoren zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 10: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin

Studie	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin
Endpunktkategorie	N	Patienten mit Ereignis n (%) Ereignisrate (%/Jahr) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) Ereignisrate (%/Jahr) ^a	HR ^b [95 %-KI]; p-Wert
Endpunkt					
ENGAGE AF-TIMI 48					
Mortalität					
Gesamtmortalität	7035	773 (11,0) (4,0)	7036	839 (11,9) (4,4)	0,92 [0,83; 1,01]; 0,082
Morbidität					
Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannte Ursache)	7035	281 (4,0) (1,5)	7036	317 (4,5) (1,7)	0,88 [0,75; 1,03]; 0,112
Schlaganfall (ischämisch)	7035	236 (3,4) (1,3)	7036	235 (3,3) (1,3)	1,00 [0,83; 1,19]; 0,972
Schlaganfall (hämorrhagisch)	7035	49 (0,7) (0,3)	7036	90 (1,3) (0,5)	0,54 [0,38; 0,77]; < 0,001
Schlaganfall (unbekannte Ursache)			keine verwertbaren Daten ^c		
Schlaganfall (zu Behinderung führend)	7035	54 (0,8) (0,3)	7036	57 (0,8) (0,3)	0,94 [0,65; 1,36]; 0,746
SEE	7035	15 (0,2) (0,1)	7036	23 (0,3) (0,1)	0,65 [0,34; 1,24]; 0,191
Myokardinfarkt	7035	133 (1,9) (0,7)	7036	141 (2,0) (0,8)	0,94 [0,74; 1,19]; 0,602
TIA	7035	106 (1,5) (0,6)	7036	95 (1,4) (0,5)	1,11 [0,84; 1,47]; 0,450
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			nicht erhoben ^d		
Nebenwirkungen					
Größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung	7012	1722 (24,6) (10,6)	7012	1969 (28,1) (12,4)	0,85 [0,80; 0,91]; < 0,001
Größere Blutung	7012	546 (7,8) (3,0)	7012	674 (9,6) (3,7)	0,80 [0,72; 0,90]; < 0,001
Intrakranielle größere Blutung	7012	88 (1,3) (0,5)	7012	166 (2,4) (0,9)	0,52 [0,41; 0,68]; < 0,001
Extrakranielle größere Blutung	7012	464 (6,6) (2,5)	7012	523 (7,5) (2,9)	0,88 [0,78; 1,00]; 0,049
Klinisch relevante nicht größere Blutung	7012	1355 (19,3) (8,1)	7012	1526 (21,8) (9,3)	0,87 [0,81; 0,94]; < 0,001
UE	7012	6092 (86,9) k. A.	7012	6065 (86,5) k. A.	-
SUE	7012	2979 (42,5) k. A.	7012	3118 (44,5) k. A.	RR: 0,96 [0,92; 0,99]; 0,018
Abbruch wegen UE	7012	784 (11,2) k. A.	7012	768 (11,0) k. A.	RR: 1,02 [0,93; 1,12]; 0,667

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin
	N	Patienten mit Ereignis n (%) Ereignisrate (%/Jahr) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) Ereignisrate (%/Jahr) ^a	HR ^b [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen					
Schlaganfall, SEE, größere Blutungen oder Gesamtmortalität	7035	1323 (18,8) (7,3)	7036	1462 (20,8) (8,1)	0,89 [0,83; 0,96]; 0,003
a: Berechnet aus der Anzahl der Ereignisse / jährliche Expositionsdauer; die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung. b: sofern nicht anders angegeben c: Laut Angaben des pU lagen keine Schlaganfälle unbekannter Ursache vor; siehe hierzu auch Abschnitt I 2.7.2.4.3 der Nutzenbewertung. d: Es wurde kein patientenrelevantes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt (siehe Abschnitt I 2.7.2.4.3). HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SEE: systemisches embolisches Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Mortalität**Gesamtmortalität**

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber Warfarin. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtmortalität ist damit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität**Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannte Ursache)**

Für den Endpunkt Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannte Ursache) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber Warfarin. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannte Ursache) ist damit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schlaganfall (ischämisch)

Für den Endpunkt Schlaganfall (ischämisch) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber Warfarin. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt Schlaganfall (ischämisch) ist damit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schlaganfall (hämorrhagisch)

Für den Endpunkt Schlaganfall (hämorrhagisch) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban. Darüber hinaus zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Dabei ergibt sich für Frauen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Für Männer ist ein Zusatznutzen von Edoxaban für den Endpunkt Schlaganfall (hämorrhagisch) damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation sieht.

Schlaganfall (unbekannte Ursache)

Für den Endpunkt Schlaganfall (unbekannte Ursache) lagen keine verwertbaren Daten vor. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber Warfarin. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt Schlaganfall (unbekannte Ursache) ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung zum Zusatznutzen entspricht insofern nicht der Einschätzung des pU, als dieser lediglich deskriptiv beschrieb, es hätten keine entsprechenden Ereignisse vorgelegen (siehe hierzu auch Abschnitt I 2.7.2.4.3).

Schlaganfall (zu Behinderung führend)

Für den Endpunkt Schlaganfall (zu Behinderung führend) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Darüber hinaus zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Schlaganfall- und SEE-Risiko, ausgedrückt durch den CHADS₂-Score. Dabei ergibt sich für Patienten mit einem Score > 3 ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Für Patienten mit einem Score ≤ 3 ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Für Patienten mit einem CHADS₂-Score ≤ 3 ist ein Zusatznutzen von Edoxaban für den Endpunkt Schlaganfall (zu Behinderung führend) damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt keinen Hinweis auf einen Zusatznutzen sieht.

SEE

Für den Endpunkt SEE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber Warfarin. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt SEE ist damit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Myokardinfarkt

Für den Endpunkt Myokardinfarkt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber Warfarin. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt Myokardinfarkt ist damit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

TIA

Für den Endpunkt TIA zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber Warfarin. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt TIA ist damit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU hat keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgelegt. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber Warfarin. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung der Beleglage entspricht zwar der des pU, allerdings legte der pU aus seiner Sicht Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, hielt sie aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten aber für nicht verwertbar.

Nebenwirkungen***Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung***

Für den kombinierten Endpunkt größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban. Darüber hinaus zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Merkmale Geschlecht und Nierenfunktion (ausgedrückt über die Kreatinin-Clearance) sowie ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region. Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen ließen sich die Subgruppenergebnisse nicht alle interpretieren. Nur für das Merkmal Geschlecht zeigte sich über mehrere Endpunkte hinweg konsistent eine Interaktion. Somit wurden ausschließlich die Subgruppenergebnisse für das Merkmal Geschlecht betrachtet.

Für den Endpunkt größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung ergibt sich dabei für Frauen ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin.

Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Edoxaban gegenüber Warfarin. Ein höherer oder geringerer Schaden von Edoxaban für den Endpunkt größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung ist für Männer damit nicht belegt.

Das Vorgehen für den Endpunkt größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung weicht vom pU ab, der für diesen Endpunkt einen Hinweis auf einen geringeren Schaden auf Ebene der Gesamtpopulation ableitete und keine Subgruppenergebnisse berücksichtigte.

Größere Blutung

Für den Endpunkt größere Blutung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Klinisch relevante nicht größere Blutung

Für den Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban. Darüber hinaus zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Alter sowie ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen ließen sich die Subgruppenergebnisse nicht alle interpretieren. Nur für das Merkmal Geschlecht zeigte sich über mehrere Endpunkte hinweg konsistent eine Interaktion. Somit wurden ausschließlich die Subgruppenergebnisse für das Merkmal Geschlecht betrachtet.

Dabei ergibt sich für Frauen ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Ein höherer oder geringerer Schaden von Edoxaban ist für Männer für den Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutung damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen geringeren Schaden sieht.

Gesamtrate SUE

Für die Gesamtrate der SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban.

Darüber hinaus zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Dabei ergibt sich für Frauen ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Ein höherer oder geringerer Schaden von Edoxaban ist für Männer für den Endpunkt SUE damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen geringeren Schaden sieht.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein höherer oder geringerer Schaden von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin ist für den Endpunkt Abbruch wegen UE damit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen***Schlaganfall, SEE, größere Blutung oder Gesamtmortalität***

Für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall, SEE, größere Blutung oder Gesamtmortalität zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Schaden von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Das Ergebnis ist konsistent mit den für die einzelnen Endpunkte beobachteten Ergebnissen, da sich auch für die größeren Blutungen ein Vorteil zugunsten von Edoxaban zeigte.

I 2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung wurden folgende Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (m / w)
- CHADS₂-Score zu Studienbeginn (≤ 3, > 3)
- Kreatinin-Clearance zu Studienbeginn (< 30 ml/min, ≥ 30 bis ≤ 50 ml/min, > 50 bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min)
- Ethnie (kaukasisch, schwarz, asiatisch, amerikanische Indianer / Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis / pazifische Insulaner, andere)
- Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien / Pazifik [ohne Japan] und Südafrika, Japan)

Es werden nachfolgend nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen es mindestens Hinweise auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gab. Weiterhin musste in mindestens einer der Subgruppen ein statistisch signifikanter Effekt vorliegen. Bei Effektmodifikatoren mit mehr als 2 Kategorien wurden, wo inhaltlich sinnvoll, die Kategorien benachbarter Effektschätzer zusammengefasst, wenn der Heterogenitätstest einen p-Wert ≥ 0,2 lieferte.

Voraussetzung für einen Beleg einer Effektmodifikation war eine statistisch signifikante Interaktion mit einem p-Wert < 0,05. Ein p-Wert ≥ 0,05 und < 0,2 lieferte einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Tabelle 11 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich Edoxaban vs. Warfarin bei erwachsenen Patienten mit NVAf und bestimmten Risikofaktoren zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 11: Subgruppen: RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	
	N	Patienten mit Ereignis n (%) Ereignisrate (%/Jahr)	N	Patienten mit Ereignis n (%) Ereignisrate (%/Jahr)	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert
ENGAGE AF-TIMI 48						
Schlaganfall (hämorrhagisch)						
Geschlecht						
weiblich	2669	11 (0,4) (0,2)	2641	36 (1,4) (0,5)	0,30 [0,15; 0,59]	0,001
männlich	4366	38 (0,9) (0,3)	4395	54 (1,2) (0,5)	0,70 [0,46; 1,06]	0,094
					Interaktion:	0,037 ^a
Schlaganfall (zu Behinderung führend)						
CHADS ₂ -Score						
≤ 3	5422	41 (0,8) (0,3)	5445	30 (0,6) (0,2)	1,36 [0,85; 2,18]	0,198
> 3	1613	13 (0,8) (0,3)	1591	27 (1,7) (0,7)	0,47 [0,24; 0,91]	0,026
					Interaktion:	0,011 ^a
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung						
Geschlecht						
weiblich	2659	587 (22,1) (9,4)	2629	750 (28,5) (12,7)	0,75 [0,67; 0,83]	< 0,001
männlich	4353	1135 (26,1) (11,4)	4383	1219 (27,8) (12,3)	0,93 [0,85; 1,00]	0,06
					Interaktion:	0,002 ^a
Kreatinin-Clearance [ml/min]						
≤ 50					0,71 [0,62; 0,82] ^c	< 0,001 ^c
< 30	70	14 (20,0 ^c) (9,3)	51	16 (31,4 ^c) (16,2)	0,55 [0,27; 1,13]	k. A.
≥ 30 bis ≤ 50	1302	358 (27,5 ^c) (12,7)	1305	467 (35,8 ^c) (17,8)	0,72 [0,63; 0,83]	k. A.
> 50					0,90 [0,84; 0,97] ^c	0,007 ^c
> 50 bis < 80	3007	812 (27,0 ^c) (11,8)	3048	890 (29,2 ^c) (13,0)	0,91 [0,82; 1,002]	k. A.
≥ 80	2633	538 (20,4 ^c) (8,4)	2608	596 (22,9 ^c) (9,5)	0,89 [0,79; 0,997]	k. A.
					Interaktion:	0,031 ^a

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Subgruppen: RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin (Fortsetzung)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	
	N	Patienten mit Ereignis n (%) Ereignisrate (%/Jahr)	N	Patienten mit Ereignis n (%) Ereignisrate (%/Jahr)	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert
Region						
Nordamerika	1559	581 (37,3 ^c) (17,0)	1556	612 (39,3 ^c) (18,3)	0,93 [0,83; 1,04]	k. A.
Lateinamerika	884	178 (20,1 ^c) (9,2)	885	235 (26,6 ^c) (12,8)	0,72 [0,60; 0,88]	k. A.
Westeuropa	1075	256 (23,8 ^c) (10,3)	1070	300 (28,0 ^c) (12,6)	0,82 [0,70; 0,97]	k. A.
Osteuropa	2374	366 (15,4 ^c) (6,1)	2378	423 (17,8 ^c) (7,2)	0,86 [0,75; 0,99]	k. A.
Asien / Pazifik und Südafrika (ohne Japan)	784	201 (25,6 ^c) (11,5)	786	257 (32,7 ^c) (15,6)	0,75 [0,62; 0,90]	k. A.
Japan	336	140 (41,7 ^c) (20,1)	337	142 (42,1 ^c) (19,8)	1,02 [0,80; 1,29]	k. A.
					Interaktion:	0,097 ^a
Klinisch relevante nicht größere Blutung						
Alter						
< 75	4174	721 (17,3) (7,0)	4207	783 (18,6) (7,6)	0,92 [0,83; 1,01]	0,091
≥ 75	2838	634 (22,3) (9,8)	2805	743 (26,5) (12,1)	0,81 [0,73; 0,91]	< 0,001
					Interaktion:	0,114 ^a
Geschlecht						
weiblich	2659	453 (17,0) (7,0)	2629	584 (22,2) (9,5)	0,74 [0,66; 0,84]	< 0,001
männlich	4353	902 (20,7) (8,7)	4383	942 (21,5) (9,2)	0,95 [0,87; 1,04]	0,285
					Interaktion:	0,001 ^a
SUE						
Geschlecht						
weiblich	2659	1100 (41,4) k. A.	2629	1219 (46,4) k. A.	RR: 0,89 [0,84; 0,95]	< 0,001
männlich	4353	1879 (43,2) k. A.	4383	1899 (43,3) k. A.	RR: 1,00 [0,95; 1,05]	0,879
					Interaktion:	0,005

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Subgruppen: RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin (Fortsetzung)

a: Der p-Wert für die Interaktion beruht auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell, das die Behandlung, die 2 Stratifizierungsfaktoren CHADS ₂ -Score und Dosisanpassung (jeweils dichotomisiert), Subgruppe, Behandlung und Subgruppeninteraktion umfasst.
b: sofern nicht anders angegeben
c: eigene Berechnung
CHADS ₂ : Summenscore zur Kategorisierung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

Morbidität

Schlaganfall (hämorrhagisch)

Für den Endpunkt Schlaganfall (hämorrhagisch) lag ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban. Daraus ergibt sich für Frauen für den Endpunkt Schlaganfall (hämorrhagisch) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber Warfarin. Für Männer zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Für Männer ist daher ein Zusatznutzen von Edoxaban für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der nur auf Ebene der Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Edoxaban ableitete und die Subgruppenergebnisse nicht berücksichtigte.

Schlaganfall (zu Behinderung führend)

Für den Endpunkt Schlaganfall (zu Behinderung führend) zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Schlaganfall- und SEE-Risiko, ausgedrückt durch den CHADS₂-Score. Dabei zeigte sich für Patienten mit einem CHADS₂-Score von ≤ 3 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für diese Patienten ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Ein Zusatznutzen von Edoxaban ist damit für Patienten mit einem CHADS₂-Score ≤ 3 für den Endpunkt Schlaganfall (zu Behinderung führend) nicht belegt. Für Patienten mit einem CHADS₂-Score > 3 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban. Daraus ergibt sich für diese Patienten ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber Warfarin für den Endpunkt Schlaganfall (zu Behinderung führend).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Ebene der Gesamtpopulation keinen Zusatznutzen von Edoxaban ableitete und die Subgruppenergebnisse nicht berücksichtigte.

Nebenwirkungen

Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung

Für den kombinierten Endpunkt größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung zeigte sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Merkmale Geschlecht und Nierenfunktion (ausgedrückt über die Kreatinin-Clearance) sowie ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region. Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen ließen sich die Subgruppenergebnisse nicht alle interpretieren. Nur für das Merkmal Geschlecht zeigte sich über mehrere Endpunkte hinweg konsistent eine Interaktion, sodass ausschließlich die entsprechenden Subgruppenergebnisse zu diesem Merkmal für die Nutzenbewertung betrachtet wurden.

Für Frauen zeigte sich für den Endpunkt größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban. Daraus ergibt sich für Frauen für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Edoxaban gegenüber Warfarin.

Für Männer zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Für Männer ist daher ein höherer oder geringerer Schaden von Edoxaban für diesen Endpunkt nicht belegt.

Das Vorgehen für den Endpunkt größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung weicht von dem des pU ab, der auf Ebene der Gesamtpopulation einen geringeren Schaden von Edoxaban ableitete und keine Subgruppenergebnisse berücksichtigte.

Klinisch relevante nicht größere Blutung

Für den Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutung zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Alter sowie ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen ließen sich die Subgruppenergebnisse nicht alle interpretieren. Nur für das Merkmal Geschlecht zeigte sich über mehrere Endpunkte hinweg konsistent eine Interaktion, sodass ausschließlich die entsprechenden Subgruppenergebnisse zu diesem Merkmal für die Nutzenbewertung betrachtet wurden.

Für Frauen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban. Daraus ergibt sich für Frauen für den Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutung ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Edoxaban gegenüber Warfarin.

Für Männer zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Für Männer ist daher ein höherer oder

geringerer Schaden von Edoxaban für den Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutung nicht belegt.

Das Vorgehen für den Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutung weicht von dem des pU ab, der auf Ebene der Gesamtpopulation einen geringeren Schaden von Edoxaban ableitete und keine Subgruppenergebnisse berücksichtigte.

Gesamtrate SUE

Für den Endpunkt SUE lag ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban. Daraus ergibt sich für Frauen für den Endpunkt SUE ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin.

Für Männer zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Für Männer ist daher ein höherer oder geringerer Schaden von Edoxaban für den Endpunkt SUE nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Ebene der Gesamtpopulation einen geringeren Schaden von Edoxaban ableitete und keine Subgruppenergebnisse berücksichtigte.

I 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [3].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt I 2.4 präsentierte Datenlage ergibt Hinweise auf einen Zusatznutzen für die Endpunkte Schlaganfall (hämorrhagisch), Schlaganfall (zu Behinderung führend), größere Blutungen, klinisch relevante nicht größere Blutungen, SUE und den kombinierten Endpunkt aus Schlaganfall, SEE, größere Blutung oder Gesamtmortalität. Darüber hinaus zeigten sich für die Subgruppenmerkmale Geschlecht sowie Schlaganfall- und SEE-Risiko (ausgedrückt durch den CHADS₂-Score) Belege für eine Effektmodifikation. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Edoxaban vs. Warfarin

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe		Edoxaban vs. Warfarin Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität			
Gesamt mortalität		11,0 % vs. 11,9 % HR: 0,92 [0,83; 1,01] p = 0,082	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität			
Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannte Ursache)		4,0 % vs. 4,5 % HR: 0,88 [0,75; 1,03] p = 0,112	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaganfall (ischämisch)		3,4 % vs. 3,3 % HR: 1,00 [0,83; 1,19] p = 0,972	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaganfall (hämorrhagisch)			
Geschlecht	weiblich	0,4 % vs. 1,4 % HR: 0,30 [0,15; 0,59] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie schwere / schwerwiegende Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,75, Risiko < 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
	männlich	0,9 % vs. 1,2 % HR: 0,70 [0,46; 1,06] p = 0,094	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaganfall (unbekannte Ursache)		keine verwertbaren Daten	
Schlaganfall (zu Behinderung führend)			
CHADS ₂ -Score	≤ 3	0,8 % vs. 0,6 % HR: 1,36 [0,85; 2,18] p = 0,198	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	> 3	0,8 % vs. 1,7 % HR: 0,47 [0,24; 0,91] p = 0,026 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie schwere / schwerwiegende Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
SEE		0,2 % vs. 0,3 % HR: 0,65 [0,34; 1,24] p = 0,191	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Myokardinfarkt		1,9 % vs. 2,0 % HR: 0,94 [0,74; 1,19] p = 0,602	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
TIA		1,5 % vs. 1,4 % HR: 1,11 [0,84; 1,47] p = 0,450	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Edoxaban vs. Warfarin
(Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe		Edoxaban vs. Warfarin Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
nicht erhoben			
Nebenwirkungen			
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung			
Geschlecht	weiblich	22,1 % vs. 28,5 % HR: 0,75 [0,67; 0,83] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
	männlich	26,1 % vs. 27,8 % HR: 0,93 [0,85; 1,00] p = 0,06	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Größere Blutung		7,8 % vs 9,6 % HR: 0,80 [0,72; 0,898] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Klinisch relevante nicht größere Blutung			
Geschlecht	weiblich	17,0 % vs. 22,2 % HR: 0,74 [0,66; 0,84] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
	männlich	20,7 % vs. 21,5 % HR: 0,95 [0,87; 1,04] p = 0,285	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
SUE			
Geschlecht	weiblich	41,4 % vs. 46,4 % RR: 0,89 [0,84; 0,95] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen KI ₀ < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
	männlich	43,2 % vs. 43,3 % RR: 1,00 [0,95; 1,05] p = 0,879	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE		11,2 % vs. 11,0 % RR: 1,02 [0,93; 1,12] p = 0,667	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Edoxaban vs. Warfarin
(Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Edoxaban vs. Warfarin Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen		
Schlaganfall, SEE, größere Blutung oder Gesamtmortalität	18,8 % vs. 20,8 % 0,89 [0,83; 0,96] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie schwere / schwerwiegende Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 1,00 Zusatznutzen bzw. geringerer Schaden, Ausmaß: gering
a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SEE: systemisches embolisches Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Abweichend vom pU wurde der Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutung der Zielgrößenkategorie nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende Folgekomplikationen zugeordnet. So geht aus der Operationalisierung dieses Endpunkts im Dossier hervor, dass hier zwar Ereignisse eingehen, die die Kriterien eines SUE erfüllen (in diesem Fall vor allem eine Hospitalisierung oder Verlängerung dieser). Allerdings umfasst die Operationalisierung auch Ereignisse, die nicht zwingend eine Hospitalisierung erfordern, etwa Nasentamponade, Kompression, Absetzen der Studienmedikation oder Änderung der Begleittherapie. Es liegen keine Informationen dazu vor, dass die Mehrzahl der klinisch relevanten nicht größeren Blutungen zu einer Krankenhauseinweisung führte. Daher wurde für die Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass es sich um ein nicht schwerwiegendes Ereignis handelte.

Auch bezüglich des kombinierten Endpunkts größere oder klinisch relevante nicht größere Blutungen wird vom Vorgehen des pU abgewichen. Dieser Endpunkt setzt sich aus schweren bzw. schwerwiegenden Ereignissen (größere Blutungen) und nicht schweren bzw. nicht schwerwiegenden Ereignissen (klinisch relevante nicht größere Blutungen) zusammen. Der Anteil der nicht schweren bzw. nicht schwerwiegenden Ereignisse ist dabei deutlich größer als der Anteil der schweren bzw. schwerwiegenden Ereignisse (siehe Tabelle 10 und Tabelle 12), weshalb sich die Aussage zum geringeren oder höheren Schaden für den kombinierten Endpunkt nach der Endpunktkategorie für nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende Ereignisse orientieren würde. Gegenüber der Bewertung der Einzelkomponente „klinisch relevante nicht größere Blutungen“ würde der kombinierte Endpunkt jedoch keine Zusatzinformation zum Ausmaß des Schadens liefern (in beiden Fällen wurden aufgrund des Belegs auf Interaktion beim Merkmal Geschlecht, die Aussagen zum Schaden auf Basis der Subgruppenergebnisse getroffen, Ausmaß für Frauen jeweils

gering, für Männer jeweils kein Beleg). Der kombinierte Endpunkt wird für die Gesamtaussage daher nicht weiter betrachtet.

I 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 13 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 13: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin

Positive Effekte	Negative Effekte
Geschlecht: weiblich Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (Endpunktkategorie schwere / schwerwiegende Symptome / Folgekomplikationen: Schlaganfall [hämorrhagisch])	-
CHADS ₂ -Score: > 3 Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (Endpunktkategorie schwere / schwerwiegende Symptome / Folgekomplikationen: Schlaganfall [zu Behinderung führend])	
Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (Endpunktkategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen: Größere Blutung)	
Geschlecht: weiblich Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering (Endpunktkategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen: Klinisch relevante nicht größere Blutung)	
Geschlecht: weiblich Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering (Endpunktkategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen: SUE)	
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (Endpunktkategorie schwere / schwerwiegende Symptome / Folgekomplikationen bzw. schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen: Schlaganfall, SEE, größere Blutung oder Gesamtmortalität)	
CHADS ₂ : Summenscore zur Kategorisierung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern auf Basis von chronischer Herzinsuffizienz (1 Punkt), Bluthochdruck (1 Punkt), Alter ≥ 75 Jahre (1 Punkt), Diabetes mellitus (1 Punkt) und vorausgegangenem Schlaganfall / TIA / Thromboembolie (2 Punkte); SEE: systemisches embolisches Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke	

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich positive Effekte, und zwar in den Endpunktkategorien Morbidität, Nebenwirkungen und im kombinierten Endpunkt zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen. Dabei lag die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen oder geringeren Schaden für alle Endpunkte jeweils bei einem Hinweis.

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist im Falle der Endpunkte Schlaganfall (hämorrhagisch) und größere Blutung jeweils beträchtlich; bei den Endpunkten Schlaganfall (zu Behinderung

führend), klinisch relevante nicht größere Blutung, SUE und dem kombinierten Endpunkt aus Schlaganfall, SEE, größere Blutung oder Gesamtmortalität ist das Ausmaß jeweils gering.

Bei den Endpunkten Schlaganfall (hämorrhagisch), klinisch relevante nicht größere Blutung und SUE ergibt sich der Zusatznutzen bzw. geringere Schaden nur für Frauen. Für den Endpunkt Schlaganfall (zu Behinderung führend) ergibt sich der Zusatznutzen nur für Patienten mit einem CHADS₂-Score > 3.

Da zumindest für einen Endpunkt der Kategorie schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen (größere Blutung) ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für alle Patienten vorliegt, stellen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen einen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nicht infrage.

Zusammenfassend gibt es zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAf und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder TIA in der Anamnese einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 14 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Edoxaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 14: Edoxaban – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAf und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder TIA in der Anamnese	VKA (Warfarin)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NVAf: nicht valvuläres Vorhofflimmern; TIA: transitorische ischämische Attacke; VKA: Vitamin-K-Antagonisten		

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens entsprechen der Einschätzung des pU.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

ENGAGE AF-TIMI 48

Daiichi Sankyo. Global study to assess the safety and effectiveness of edoxaban (DU-176b) vs standard practice of dosing with warfarin in patients with atrial fibrillation (EngageAFTIMI48): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.03.2015 [Zugriff: 06.10.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00781391>.

Daiichi Sankyo. Global study to assess the safety and effectiveness of edoxaban (DU-176b) vs standard practice of dosing with warfarin in patients with atrial fibrillation (EngageAFTIMI48): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.03.2015 [Zugriff: 06.10.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00781391>.

Daiichi Sankyo. A phase 3, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, multi-center, multi-national study for evaluation of efficacy and safety of DU-176b (edoxaban) versus warfarin in subjects with atrial fibrillation: Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation (ENGAGE AF-TIMI 48); version 2.0; study DU176B-C-U301; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

Daiichi Sankyo Pharma Development. A phase 3, randomized, double-blind, double-dummy, parallel group, multi-center, multi-national study for evaluation of efficacy and safety of du-176b versus warfarin in subjects with atrial fibrillation: Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation (ENGAGE-AF) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 06.10.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004522-16.

Daiichisankyo. A phase 3, randomized, double-blind, double-dummy, parallel group, multi-center, multi-national study for evaluation of efficacy and safety of DU-176b versus warfarin in subjects with atrial fibrillation [online]. In: Clinical Trials Information/JapicCTI. 31.07.2014 [Zugriff: 06.10.2015]. URL: <http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-090775>.

Di Pasquale G, Riva L. Edoxaban nella fibrillazione atriale: lo studio ENGAGE AF-TIMI 48. G Ital Cardiol (Rome) 2014; 15(12 Suppl 1): 22S-26S.

Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013; 369(22): 2093-2104.

Giugliano RP, Ruff CT, Rost NS, Silverman S, Wiviott SD, Lowe C et al. Cerebrovascular events in 21 105 patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban versus warfarin: Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48. Stroke 2014; 45(8): 2372-2378.

Gupta DK, Shah AM, Giugliano RP, Ruff CT, Antman EM, Grip LT et al. Left atrial structure and function in atrial fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48. Eur Heart J 2013; 35(22): 1457-1465.

Kaba RA, Ahmed O, Cannie D. ENGAGE AF: effective anticoagulation with factor Xa in next generation treatment of atrial fibrillation. *Glob Cardiol Sci Pract* 2013; 2013(4): 354-356.

Mega JL, Walker JR, Ruff CT, Vandell AG, Nordio F, Deenadayalu N et al. Genetics and the clinical response to warfarin and edoxaban: findings from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015; 385(9984): 2280–2287.

O'Donoghue ML, Ruff CT, Giugliano RP, Murphy SA, Grip LT, Mercuri MF et al. Edoxaban vs. warfarin in vitamin K antagonist experienced and naive patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015; 36(23): 1470-1477.

Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Mercuri M, Curt V, Betcher J et al. Transition of patients from blinded study drug to open-label anticoagulation: the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(6): 576-584.

Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Morrow DA, Murphy SA, Kuder JF et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015; 385(9984): 2288–2295.

Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Atar D, Heidbuchel H et al. Edoxaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation on amiodarone: a subgroup analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J* 2015; 36(33): 2239-2245.

I 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

I 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU hat VKA als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Dies entspricht der Festlegung des G-BA. Eine Festlegung auf einen bestimmten VKA erfolgte in Modul 3 A, Abschnitt 3.1 nicht. Aus Modul 4 A des Dossiers geht hervor, dass der pU Warfarin wählte.

Dem pU wurde für die vorliegende Nutzenbewertung gefolgt.

I 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

I 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU war es, den Zusatznutzen von Edoxaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAf mit einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestive Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder TIA in der Anamnese im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Warfarin) zu bewerten. Die Bewertung sollte dabei auf aus der Sicht des pU patientenrelevanten Endpunkten und RCT durchgeführt werden.

Der Fragestellung des pU wurde für die vorliegende Nutzenbewertung gefolgt.

Der pU listete in seiner Fragestellung und seinen Einschlusskriterien eine Reihe von aus seiner Sicht patientenrelevanten Endpunkten. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt I 2.7.2.4.3 zu finden. Den weiteren vom pU genannten Ein- und Ausschlusskriterien wurde im Wesentlichen gefolgt. Für Warfarin erwähnte der pU nicht, dass die Anwendung zulassungsgemäß erfolgen sollte, schloss allerdings auch keine Studie mit nicht zulassungskonformer Gabe eines VKA ein.

I 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschrieb in Abschnitt 4.2.4 seines Dossiers die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezog sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wurde gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gab an, die Studiendaten gemäß den vorgegebenen Tabellen der Dossievorlage darzustellen und die Angaben in Anhang 4-E gemäß den Vorgaben des CONSORT-Statements darzustellen. Das Vorgehen des pU ist ausreichend beschrieben.

Patientencharakteristika

Der pU plante, zur Beschreibung der Patientenpopulation die Merkmale Alter, Geschlecht, Region, Körpergewicht, Kreatinin-Clearance, vorausgegangene VKA-Therapie, CHADS₂-Score, HAS-BLED-Score, vorausgegangener Schlaganfall und vorausgegangene TIA heranzuziehen. Mit diesen Merkmalen ist die Studienpopulation hinreichend beschrieben.

Endpunkte

Der pU führte die Endpunkte an, wie er sie der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA entnommen hat. Er wies darauf hin, dass Schlaganfälle unbekannter Ursache nicht aufgetreten seien und daher keine differenzierte Darstellung erfolgt sei. Er begründete dabei, warum er die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse, gastrointestinale Blutungen und den kombinierten Endpunkt aus Schlaganfall, SEE, größere Blutung oder Gesamtmortalität einschloss und wie er weitere spezifische UE identifizierte. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Edoxaban relevanten Endpunkte erfolgte unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt I 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Der pU zitierte im Studienbericht präspezifizierte Sensitivitätsanalysen des Endpunkts „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ (Nichtunterlegenheitsuntersuchungen, Auswertungen basierend auf Per-Protokoll-Population), die jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung keine Relevanz haben. Zudem wurde der Endpunkt nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt I 2.7.2.4.3.

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung weitestgehend gefolgt.

Der pU gab an, dass bei einer Anzahl der Patienten mit Ereignis in einer Behandlungsgruppe von < 5 keine p-Werte für Interaktionstests berechnet wurden. Grundsätzlich gibt es keine Mindestzahl an Patienten oder Ereignissen zur Analyse von Subgruppen. Erst durch Betrachtung der Subgruppenergebnisse kann für jeden Einzelfall beurteilt werden, ob verlässliche Aussagen getroffen werden können. Daher sollten Subgruppenergebnisse grundsätzlich unabhängig von der Fallzahl berichtet werden.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

I 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

I 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Die Überprüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Diese Überprüfung ergab keine zusätzlichen relevanten Studien.

I 2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der pU hat eine RCT in seine Bewertung eingeschlossen. Es handelt sich dabei um die Studie ENGAGE AF-TIMI 48. Diese Studie wurde, dem pU folgend, in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

I 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**I 2.7.2.4.1 Studiendesign und Population**

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Das Studiendesign und die Gesamtpopulation der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 waren hinreichend beschrieben. In die Studie ENGAGE AF-TIMI 48 wurden nur Patienten mit einem CHADS₂-Score von ≥ 2 eingeschlossen. Edoxaban ist aber auch für Patienten mit nur einem Risikofaktor zugelassen, entsprechend einem CHADS₂-Score von 1. Die Relevanz der Studie wurde hierdurch zwar nicht infrage gestellt, jedoch war es möglich, dass dadurch ein Teil der durch die Zulassung umfassten Zielpopulation in der Studie nicht repräsentiert war.

Die Konsequenzen bezüglich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden im nachfolgenden Abschnitt diskutiert.

Die Tagesdosis von Edoxaban wurde bei Vorliegen bestimmter, vordefinierter Kriterien halbiert, d. h. auf 30 mg reduziert. Dieses Vorgehen entspricht den Anforderungen der Zulassung, jedoch sind die in der Studie hierzu formulierten Kriterien nicht exakt deckungsgleich mit jenen in der Fachinformation [1]. Die Unterschiede betrafen den Katalog der Medikamente, bei deren gleichzeitiger Verabreichung die Dosis zu reduzieren ist. Während durch die Zulassung hierzu Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin und Ketoconazol genannt werden, wurde in der Studie die Edoxaban-Dosis bei Verabreichung von Verapamil, Chinidin und Dronedaron halbiert. Die Anzahl der Patienten, die Verapamil oder Chinidin erhalten hatten, lag jedoch bei unter 5 %. Ebenso lag die Anzahl der Patienten, die Erythromycin oder Ketoconazol erhalten hatten bei unter 1 %. Die Abweichung zur Fachinformation ist damit für die Bewertung nicht relevant. Die anderen Kriterien zur Dosisreduktion (Körpergewicht und Kreatinin-Clearance) stimmen mit der Zulassung von Edoxaban überein.

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass bis zu 13 % der Patienten im Verlauf der Studie andere VKA als die Studienmedikation erhalten hatten. Andere Antikoagulanzen wurden von 7 % bis 8 % der Patienten dokumentiert. Die Einnahme anderer Antikoagulanzen als der Studienmedikation war während der Behandlung in Studienprotokoll explizit ausgeschlossen. Bei nur etwa 0,1 % der Patienten wurde die begleitende Einnahme verbotener Wirkstoffe als schwerwiegende Protokollverletzungen angeführt. Es wurde für die vorliegende Bewertung somit davon ausgegangen, dass die anderen Antikoagulanzen während der Therapieunterbrechungen oder nach permanentem Beenden der Studienmedikation verabreicht wurden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschrieb, dass die Ergebnisse der Studie gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien. Dies bezog er zum einen auf die allgemeinen Patientencharakteristika und zum anderen auf krankheitsspezifische Kriterien. Hierzu zitierte er Schnabel 2012 [4], Beyer-Westendorf 2014 [5] und Wilke 2013 [6]. Es gibt keine Hinweise darauf, dem nicht zu folgen.

In der vom pU ebenfalls zitierten Leitlinie für das Management von Vorhofflimmern [7] wird laut pU empfohlen, Patienten mit einem CHADS₂-Score ≥ 2 beispielsweise mit VKA zu behandeln. Dies erkläre nach Angaben des pU die hohe Zahl mit VKA vorbehandelten Patienten in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48. Auch Patientengruppen mit hohem Rezidivrisiko seien nach Ansicht des pU in der Studie gut abgebildet, da ca. 28 % der Patienten in der Studie bereits einen Schlaganfall oder eine TIA erlitten hatten.

Wie bereits oben beschrieben, umfasste die Studie ENGAGE AF-TIMI 48 keine Patienten mit einem CHADS₂-Score von < 2 , die aber auch vom vorliegenden Anwendungsgebiet von Edoxaban umfasst sind. Der pU beschrieb zwar, dass eine Behandlung mit VKA ab einem CHADS₂-Score von ≥ 2 empfohlen wird, was anhand der von ihm zitierten Leitlinie

nachvollziehbar ist. Allerdings wird keine Behandlungsempfehlung für neue orale Antikoagulantien (NOAK) wie Edoxaban abgegeben. Durch die Zulassung sind Patienten mit mindestens 1 Risikofaktor, was einem CHADS₂-Score von ≥ 1 entspricht, vom Anwendungsgebiet von Edoxaban umfasst.

In der ESC-Leitlinie zu NVAf von 2010 wird mit dem CHA₂DS₂-VASc ein gegenüber dem CHADS₂ erweiterter Score empfohlen [2]. Während der ältere CHADS₂-Score die Risikofaktoren chronische Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Alter ≥ 75 Jahre, Diabetes mellitus und vorausgegangener Schlaganfall / TIA / Thromboembolie erhebt [8], umfasst der CHA₂DS₂-VASc-Score darüber hinaus das Geschlecht, Gefäßerkrankungen und ein Alter von 65 bis 74 Jahren als weitere Risikofaktoren [2,8]. Somit werden mit dem CHA₂DS₂-VASc-Score weitere Patienten erfasst, die über den CHADS₂-Score nicht identifiziert werden.

I 2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu der eingeschlossenen Studie / den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wurde für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte vom pU vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU hat das studien- und das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig bewertet. Der Bewertung wurde gefolgt.

I 2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen
- Kardiovaskuläre Mortalität: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität bildet einen Teilaspekt der Gesamtmortalität ab. Der Endpunkt wird daher durch den Endpunkt Gesamtmortalität ausreichend berücksichtigt und wurde nicht in die vorliegende Bewertung eingeschlossen.

Morbidität

- Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache): eingeschlossen
 - Schlaganfall (ischämisch): eingeschlossen
 - Schlaganfall (hämorrhagisch): eingeschlossen
 - Schlaganfall (unbekannte Ursache): eingeschlossen

Für die Bewertung des Endpunkts Schlaganfall wurde die Gesamtrate der Schlaganfälle unabhängig von ihrer Ursache herangezogen. Die Raten der Patienten mit Schlaganfall getrennt ausgewertet nach Ursache wurden ebenfalls betrachtet. Der Grund für die ursachenbezogene Betrachtung ist, dass hämorrhagische Ereignisse auch als Nebenwirkung der Behandlung mit Antikoagulanzen auftreten können und damit eine getrennte Betrachtung sinnvoll ist.

Auch die EMA weist in ihrer Leitlinie zur klinischen Untersuchung von Arzneimitteln zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei NVAf darauf hin, dass intrakranielle Blutungen nicht im Rahmen der primären Wirksamkeitsanalyse, sondern als Teil der Nebenwirkungen ausgewertet werden sollten [9].

Laut Aussage des pU konnten alle Schlaganfallereignisse einem ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall zugeordnet werden, sodass keine Schlaganfälle unbekannter Ursache vorlagen (siehe Modul 4 A des Dossiers). Dies ist aus folgendem Grund nicht nachvollziehbar. Dass es keine Schlaganfälle unbekannter Ursache gab, wurde von der EMA in Zweifel gezogen, da es eine Reihe von Ereignissen gab, die laut Angaben des pU undefinierte Schlaganfälle darstellten, da sie nicht über bildgebende Verfahren bestätigt wurden (Edoxaban: 113; Warfarin: 104). Unter diesen unbestätigten Ereignissen könnten sich nach Einschätzung der EMA Schlaganfälle unbekannter Ursache befinden. Ein Einschluss dieser Ereignisse in die Auswertung des primären Endpunkts der Studie im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse im Zulassungsprozess änderte das Ergebnis für diesen Endpunkt nicht [10]. Doch selbst wenn in der Studie tatsächlich keine Schlaganfälle unbekannter Ursache aufgetreten wären, ist nicht nachvollziehbar, dass der pU diesen Endpunkt nicht eingeschlossen hat, denn auch das Auftreten von 0 Ereignissen ist ein zu präsentierendes Ergebnis.

- Schlaganfall, zur Behinderung führend: eingeschlossen
- SEE: eingeschlossen
- Myokardinfarkt: eingeschlossen
- TIA: eingeschlossen
- Schlaganfall oder SEE: nicht eingeschlossen
- Schlaganfall, SEE oder Gesamtmortalität: nicht eingeschlossen.
- Schlaganfall, SEE oder kardiovaskuläre Mortalität: nicht eingeschlossen
- Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis: nicht eingeschlossen

Die 3 kombinierten Endpunkte Schlaganfall oder SEE alleine bzw. jeweils mit Gesamtmortalität oder kardiovaskulärer Mortalität kombiniert, wurden nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. So steht mit dem weiter unten aufgeführten kombinierten Endpunkt aus Schlaganfall, SEE, größeren Blutungen oder Gesamtmortalität ein kombinierter Endpunkt zur Verfügung, der die patientenrelevanten Einzelendpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet umfassender abbildet.

Der kombinierte Endpunkt schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis setzt sich aus den Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödliches SEE, kardiovaskuläre Mortalität und tödliche Blutung zusammen. Er wurde aus den für die vorangegangenen kombinierten Endpunkte genannten Gründen ebenfalls nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D-3L: nicht eingeschlossen

Der EQ-5D-3L wurde im Dossier als Nutzwert ausgewertet. Diese Auswertung des Nutzwerts wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, weil aus den Unterlagen des pU nicht hervorgeht, dass der Nutzwert unter Verwendung einer Beurteilung der Gesundheitszustände durch Patienten ermittelt wurde. Zudem wurde ein großer Teil der Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt, sodass unabhängig von der Patientenrelevanz keine verwertbaren Daten vorliegen.

Nebenwirkungen

- Größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung: eingeschlossen
- Größere Blutung (inklusive Darstellung der Lokalisation intra- und extrakraniell): eingeschlossen
- Klinisch relevante nicht größere Blutung: eingeschlossen
- Größere nicht gastrointestinale Blutung: nicht eingeschlossen
- Größere gastrointestinale Blutung bzw. nicht gastrointestinale Blutung: nicht eingeschlossen
- Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung bzw. nicht gastrointestinale Blutung: nicht eingeschlossen

Für die Endpunkte zu gastrointestinalen Blutungen hat der pU auf eine systematische Übersichtsarbeit von Holster 2013 hingewiesen, in der das Risiko für gastrointestinale Blutungen unter NOAK im Vergleich mit Standardtherapien untersucht wurde [11]. Demzufolge bestehe laut pU für diese Therapien mit NOAK ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen, sodass er diese als spezifischen Endpunkt einschloss.

Zwar ergibt die Meta-Analyse von Holster 2013 für gastrointestinale Blutungen ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten der NOAK, die Ergebnisse sind allerdings recht

heterogen. Die Meta-Analyse umfasste nicht nur Studien zu verschiedenen Wirkstoffen (darunter nur eine zu Edoxaban für das vorliegende Anwendungsgebiet), sondern auch zu mehreren Indikationen. Auch die Ergebnisse der Studien zur Indikation Vorhofflimmern waren heterogen und zeigten zusammenfassend kein statistisch signifikantes Ergebnis, wie auch die einzige Edoxaban-Studie. Die Endpunkte zu gastrointestinalen Blutungen wurden in der Nutzenbewertung von Edoxaban nicht gesondert betrachtet.

Die Endpunkte klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung und klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung werden nicht in die Bewertung eingeschlossen, da sie bereits durch den Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutung ausreichend berücksichtigt sind.

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wurde nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wurde lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen
- Therapieabbruch wegen UE: eingeschlossen
- Therapieabbruch wegen SUE: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt Therapieabbruch wegen SUE ist bereits durch den Einschluss der Therapieabbrüche aufgrund von UE ausreichend abgebildet.

Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen lagen Auswertungen vor, aus denen die bereits einzeln als Endpunkte berücksichtigten Ereignisse (wie Blutungsereignisse) ausgeschlossen wurden. Das ist nachvollziehbar.

- UE nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT) sowie adjudizierte Blutungsereignisse nach Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC): nicht eingeschlossen

Der pU hat eine Reihe von spezifischen UE eingeschlossen, die er über verschiedene Wege identifiziert hat. Darunter fallen UE, die er aus Tabelle 3 der SmPC entnommen hat und einzelne PTs, deren Auswahl er nicht näher beschrieben hat. Darüber hinaus hat er alle UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE eingeschlossen, die auf Basis von SOC oder PT in einer bestimmten Häufigkeit in einem der Behandlungsarme auftraten und statistisch signifikante Unterschiede aufwiesen. Als Häufigkeiten definierte er für UE $\geq 5\%$ und für SUE sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE $\geq 1\%$.

Für die Nutzenbewertung war ausschließlich letzteres Vorgehen im Wesentlichen nachvollziehbar. Abweichend vom pU wurden alle SOC und PT zu UE, SUE und Therapieabbrüchen aufgrund UE mit den oben genannten Häufigkeiten unabhängig von statistisch signifikanten Gruppenunterschieden dargestellt (siehe I Anhang A). Für den Einschluss spezifischer UEs in

die Nutzenbewertung wäre Voraussetzung, dass es sich um ein patientenrelevantes Ereignis handelt, und dass sich neben der statistischen Signifikanz auffällige Unterschiede zeigten. Diese Voraussetzungen waren für keines der Ereignisse erfüllt, sodass außer den oben genannten Blutungsendpunkten keine spezifischen UE in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen

- Schlaganfall, SEE, größere Blutung oder Gesamtmortalität: eingeschlossen

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung werden folgende Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 75 Jahre, $\geq$ 75 Jahre)
- Geschlecht (m / w)
- CHADS₂-Score zu Studienbeginn ($\leq$ 3, > 3)
- Kreatinin-Clearance zu Studienbeginn (< 30 ml/min, $\geq$ 30 bis $\leq$ 50 ml/min, > 50 bis < 80 ml/min, $\geq$ 80 ml/min)
- Ethnie (kaukasisch, schwarz, asiatisch, amerikanische Indianer / Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis / pazifische Insulaner, andere)
- Region (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien / Pazifik [ohne Japan] und Südafrika, Japan)

Der pU untersuchte im Dossier eine Effektmodifikation durch die Faktoren Alter und Geschlecht. Der Trennwert 75 Jahre erscheint für das Alter hierbei angemessen, da er auch im Rahmen des CHADS₂-Scores zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos verwendet wird [2]. Der CHADS₂-Score dient zur Abschätzung des Risikos, als Folge des Vorhofflimmerns einen Schlaganfall zu erleiden [2,8] und wurde somit als Maß für die Krankheitsschwere eingeschlossen. Gemäß der aktuellen Leitlinie der European Society of Cardiology zum Management des Vorhofflimmerns [8,12] haben Patienten mit einem Score > 2 ein hohes Schlaganfallrisiko. Der pU geht anhand der Studie von Gage 2001 [13] davon aus, dass bei einem Score > 3 ein hohes Risiko vorliegt. Da der Trennwert von 3 in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 a priori festgelegt war, wurde dem Vorgehen des pU gefolgt.

Die EMA weist im European Public Assessment Report (EPAR) zu Edoxaban darauf hin, dass eine normale Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance $\geq$ 80 ml/min) möglicherweise zu einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle oder SEE führt [10]. Für die Kreatinin-Clearance wurden ausschließlich die vom pU a priori festgelegten Trennwerte herangezogen. Die in Modul 4 A des Dossiers post-hoc eingeführte Unterteilung mit den Trennwerten $\leq$ 50 ml/min, > 50 bis < 80 ml/min, $\geq$ 80 bis $\leq$ 130 ml/min, > 130 ml/min wurde nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da unklar blieb, inwiefern diese Abweichung von der in der Studie festgelegten Unterteilung begründet ist bzw. warum diese nicht bereits in der Studie zur Anwendung kann.

Gemäß Dossievorlage sollen auch Länder- und Zentrumseffekte berücksichtigt werden. Der pU hat Auswertungen zur zentrumspezifischen INR-Zeit im therapeutischen Bereich geliefert, äußerte sich aber sonst nicht weiter zu der Anforderung in der Dossievorlage. Angesichts der Vielzahl der Zentren und beteiligten Länder (Zentren: n = 1393; Länder: n = 46) wurden solche Auswertungen als nicht informativ angesehen. Daher wurden für die Nutzenbewertung Auswertungen zur Ethnie und Region eingeschlossen. Abweichend vom pU wurde neben Nordamerika nicht zusätzlich die USA in die Subgruppenanalyse eingeschlossen.

Für keinen der in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte lagen Subgruppenanalysen zu allen relevanten Effektmodifikatoren vor. Für die Effektmodifikatoren Ethnie und Region lagen ausschließlich Subgruppenanalysen für den Endpunkt größere oder klinisch relevante nicht größere Blutungen sowie für den Endpunkt größere Blutungen vor, obwohl bereits für die Zulassung zumindest zum Teil Subgruppenanalysen zu den oben aufgeführten Effektmodifikationen vorlagen.

Alle weiteren vom pU im Dossier betrachteten Effektmodifikatoren werden für die Nutzenbewertung nicht betrachtet.

Kommentare zu Ergebnissen

Der pU beschrieb in Abschnitt 4.2.5.2 die statistische Methodik zur Auswertung von dichotomen und Überlebenszeit-Endpunkten. Für Überlebenszeit-Endpunkte, d. h. bei denen die Zeit bis zum Ereignis betrachtet wird, verwendete der pU als Effektmaß das HR basierend auf einem adjustierten Cox-Regressionsmodell, für dichotome Endpunkte berechnete er die Effektmaße RR, OR sowie ARR. Die Studien- und damit die Behandlungsdauer waren in der vom pU eingeschlossenen Studie nicht festgelegt, da das Studiendesign ereignisgesteuert war. Die mittlere bzw. mediane Behandlungsdauer der Patienten unterschied sich kaum zwischen den Behandlungsgruppen. Die Verwendung des RR als Effektschätzer für dichotome Endpunkte war somit adäquat.

Die Auswertungen basieren primär auf der ITT (intention to treat)- bzw. Safety-Population über den gesamten Zeitraum der Studie, von Randomisierung bis zum Studienende (sogenannte „Overall-Study-Period“). Diesem Vorgehen wurde grundsätzlich gefolgt. Der pU gab an, keine Effektmaße und p-Werte zu berechnen, falls die Anzahl der Patienten mit Ereignis in einer Behandlungsgruppe < 5 betrug. Grundsätzlich gibt es keine Mindestzahl an Patienten oder Ereignissen zur Analyse potenzieller Behandlungseffekte. Dieser Einschränkung wurde daher nicht gefolgt.

I 2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Edoxaban herangezogen.

I 2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Edoxaban herangezogen.

I 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Edoxaban herangezogen.

I 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

I 2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU klassifizierte die Studie ENGAGE AF-TIMI 48 als Studie der Evidenzstufe 1b. Dieser Einschätzung wurde gefolgt.

Die Studienqualität stuft der pU als hoch ein, das Verzerrungspotenzial auf Studienebene dementsprechend als niedrig. Dieser Einschätzung wurde gefolgt (siehe Abschnitt I 2.3.2).

Der pU betonte, dass die Studie in ihrer Methodik und Durchführung den Anforderungen der „Guideline on clinical investigation of medicinal products for prevention of stroke and systemic embolic events in patients with non-valvular atrial fibrillation“ der EMA entspreche [9].

Weiter führt der pU an, dass die Endpunkte zu Mortalität und Morbidität von einem unabhängigen Komitee definiert und adjudiziert worden waren, die Auswertung der Endpunkte gemäß des ITT-Prinzips erfolgte und Blutungsereignisse keiner Doppelzählung unterlagen, da sie nicht in die UE-Auswertung eingingen. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden die Daten nicht herangezogen, da die Rücklaufquoten der Fragebögen nur bei ca. 42,4 bis 54,8 % lagen. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sei daher für alle Endpunkte mit Ausnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität niedrig. Der Einschätzung des pU zum endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial wurde gefolgt (siehe Abschnitt I 2.4.2).

Aus Sicht des pU lässt sich auf Grundlage der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ableiten. Dieser Einschätzung wurde gefolgt.

I 2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU sieht Hinweise auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Schaden bei der Behandlung mit Edoxaban für die Endpunkte kardiovaskuläre Mortalität, Schlaganfall (hämorrhagisch), die kombinierten Endpunkte Schlaganfall, SEE oder Gesamtmortalität und Schlaganfall, SEE oder kardiovaskuläre Mortalität, für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse, größere Blutung, intrakranielle größere Blutung, größere nicht gastrointestinale Blutung, klinisch relevante nicht größere Blutung, klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung, größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung, SUE sowie für den kombinierten Endpunkt aus Schlaganfall, SEE, größere Blutungen oder Gesamtmortalität. Einen geringeren Nutzen von Edoxaban gegenüber Warfarin leitete der pU für den Endpunkt klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung ab.

Dieser Einschätzung wurde nur teilweise gefolgt, da nicht alle vom pU eingeschlossenen Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung relevant waren. Welche Endpunkte in die Bewertung eingingen, ist Abschnitt I 2.7.2.4.3 zu entnehmen.

Der pU berücksichtigte die Subgruppenergebnisse nicht für die Ableitung des Zusatznutzens, sondern stellte fest, dass „in den Subgruppen ‚Alter‘, ‚Geschlecht‘, ‚Region‘, ‚Körpergewicht‘, ‚HAS-BLED-Score‘ und ‚CHADS₂-Score‘ eher zufällige Effekte“ zu verzeichnen seien. Diesem Vorgehen wurde nicht gefolgt, vielmehr zeigen sich insbesondere für den Effektmодifikator Geschlecht mehrfach Belege für eine Interaktion (siehe Abschnitt I 2.4.4). Diese Interaktionen gingen in die Bewertung des Zusatznutzens von Edoxaban ein.

Der pU schätzte die klinisch relevante nicht größere Blutung als schwerwiegendes Ereignis ein, da sie immer eine medizinische Versorgung erforderte, zu einer Verlängerung einer Hospitalisierung führte, eine Unterbrechung der Behandlung erforderte und die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigte.

Der Einschätzung, dass der Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutung der Zielgrößenkategorie schwere bzw. schwerwiegende Folgekomplikationen zuzuordnen sei, wurde nicht gefolgt. Für eine Begründung hierzu siehe Abschnitt I 2.5.1.

Insgesamt beanspruchte der pU im vorliegenden Anwendungsgebiet für Edoxaban einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser Einschätzung wurde gefolgt.

I 2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**I 2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Edoxaban eingesetzt.

I 2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Edoxaban herangezogen.

I 2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

I 2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt I 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

I 3 Kosten der Therapie

I 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

I 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das NVAf, dessen Ursachen und klinische Folgen nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der SmPC [1]. Demnach ist Edoxaban zugelassen zur „Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAf und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter $\geq$ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder TIA in der Anamnese“.

I 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU begründet den therapeutischen Bedarf von Edoxaban mit den Vorteilen des Medikaments gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (VKA). Vorteile von Edoxaban gegenüber VKA seien unter anderem das reduzierte Blutungsrisiko. Darüber hinaus sei das INR-Monitoring nicht erforderlich, und die Wirkung trete schneller ein.

I 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf den Beschluss des G-BA zu Apixaban (A12-20) [14] vom 20.06.2013 [15]. In diesem Beschluss wurde eine Anzahl von 926 000 bis 1 093 000 GKV-Patienten in der Zielpopulation festgelegt.

Diese Anzahl legt der pU auch hier zugrunde und begründet sein Vorgehen damit, dass die zu bestimmende Zielpopulation sich mit der Zielpopulation aus dem G-BA-Beschluss zu A12-20 deckt [14,15]. Der pU gibt an, dass er in einer „Freihandresearche“ keine neueren oder aussagekräftigeren Datenquellen identifiziert hat und somit keine neuen Erkenntnisse zur Inzidenz und Prävalenz des Vorhofflimmerns gewinnen konnte.

Zur Plausibilisierung fügt der pU eine eigene Herleitung der Größe der Zielpopulation bei. Dabei geht er analog zur Berechnung des IQWiG in der Dossierbewertung zu A12-20 vor und stützt sich auf eine deutsche epidemiologische Studie von Wilke et al. (2012) [6,14]. Die so ermittelte Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation liegt bei 984 066 bis 1 161 121.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die im G-BA-Beschluss zu A12-20 angegebene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde auf Grundlage nachgereichter Unterlagen im Stimmabgabeverfahren berechnet, welche nicht öffentlich zugänglich sind.

In seinen eigenen Berechnungen addiert der pU folgende 3 Faktoren zur Berechnung der Anzahl der Patienten mit NVAf: Herzklappenersatz, Mitralklappenstenose und rheumatisch bedingter Klappenfehler. Dabei beachtet der pU nicht, dass Mitralklappenstenosen häufig rheumatischen Ursprungs sind. Die beiden Werte dürfen also nicht additiv verwendet werden, um mögliche Doppelzählungen zu vermeiden.

Die „Freihandresearch“, in welcher der pU nach aktuelleren Daten sucht, beschreibt er nicht. So fehlen Angaben zu durchsuchten Datenbanken, Suchstrategie, zum Datum der Suche und zu den Trefferzahlen. Aus diesem Grund ist keine Bewertung des Suchergebnisses möglich.

Dennoch ist die vom G-BA am 20.06.2013 beschlossene Anzahl der Patienten in der Zielpopulation auch zum heutigen Zeitpunkt als plausibel einzuschätzen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht in den nächsten 5 Jahren von einer steigenden Prävalenz und Inzidenz von Vorhofflimmern aus. Als Gründe nennt er den demografischen Wandel und die überproportionale Zunahme der Inzidenz des Vorhofflimmerns mit zunehmendem Alter [6]. Dies ist nachvollziehbar.

I 3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt I 2.5 zu entnehmen.

I 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

I 3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht sowohl für Edoxaban als auch für die VKA Phenprocoumon und Warfarin von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen der SmPC von Edoxaban und den Fachinformationen von Phenprocoumon und Warfarin [1,16,17].

I 3.2.2 Verbrauch

Den Verbrauch von Edoxaban gibt der pU mit 30 bis 60 mg 1-mal täglich an. Der pU weist darauf hin, dass die Tagesdosis in der Regel 60 mg beträgt, bei einigen Patientengruppen (z. B. mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz oder niedrigem Körpergewicht) jedoch eine Tagesdosis von 30 mg empfohlen wird.

Die Angaben des pU zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen der SmPC von Edoxaban und den Fachinformationen von Phenprocoumon und Warfarin [1,16,17].

I 3.2.3 Kosten

Edoxaban ist mit dem Stand vom 01.08.2015 erstmalig in der Lauer Taxe gelistet. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich Kosten in Höhe von 274,91 € für eine Packung (Wirkstärke 30 oder 60 mg) mit 98 Tabletten, wie der pU korrekt schreibt.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2015 wieder. Die Kosten für Phenprocoumon und Warfarin berechnet der pU auf Grundlage des Festbetrags und berücksichtigt die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte.

I 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Edoxaban gibt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen an. Die vom pU für Phenprocoumon und Warfarin angegebenen Zusatzkosten für die Bestimmung der Thromboplastinzeit sind im Wesentlichen nachvollziehbar und plausibel und ergeben sich aus den Fachinformationen [16,17].

Einmalige Kosten, die laut SmPC bzw. den Fachinformationen zu Behandlungsbeginn anfallen (bei Edoxaban Bestimmung der Kreatinin-Clearance [1]; bei VKA Untersuchung des Gerinnungssystems unter Einschluss von partieller Thromboplastinzeit, Thrombinzeit und Fibrinogen [16,17]) hat der pU bei der Bestimmung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt. Dies ist plausibel, weil die Kosten nur im ersten Jahr der Behandlung anfallen und somit für die kontinuierliche Therapie nicht notwendigerweise anzusetzen sind.

I 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 1023,90 € (Tagesdosis 30 bzw. 60 mg) für Edoxaban, mit 36,45 € bis 96,16 € für Phenprocoumon sowie mit 37,47 € bis 128,90 € für Warfarin. Diese Angaben sind nachvollziehbar und plausibel.

I 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU nimmt an, dass nur ein Bruchteil der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit Edoxaban behandelt wird. Er begründet dies mit der Annahme, dass der Marktanteil von NOAK bei Patienten mit Vorhofflimmern zukünftig ca. 50 % beträgt. Zudem reduziere sich die für Edoxaban infrage kommende Patientenpopulation aufgrund von Kontraindikationen und Therapieabbrüchen.

I 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU veranschlagte Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist plausibel.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten für Edoxaban und für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind plausibel.

I 4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

I 4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten I 2.7, I 3.1, I 3.2, I 4.2 und I 4.3 sowie in Kapitel I 5 dieses Dokuments.

I 4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Die Angaben zum Arzneimittel und den zugelassenen Anwendungsgebieten in Modul 2 sind umfassend dargestellt.

I 4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 A, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben des pU in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit den diversen Quellen (z. B. SmPC, Risk-Management-Plan) umfassend dargestellt. Ein Anhang IV des EPAR liegt nicht vor.

Des Weiteren beschreibt der pU weitere Anforderungen aus der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology, ESC) für das Management des Vorhofflimmerns sowie Empfehlungen aus den Leitlinien, insbesondere hinsichtlich der Bedeutung der Nierenfunktion bei Patienten mit Vorhofflimmern und einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung [12].

I 5 Zusammenfassung der Bewertung

I 5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Der vorliegende Bericht bezieht sich auf das Anwendungsgebiet Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAF und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder TIA in der Anamnese.

I 5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 15 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 15: Edoxaban – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAF und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder TIA in der Anamnese	VKA (Warfarin)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NVAF: nicht valvuläres Vorhofflimmern; TIA: transitorische ischämische Attacke; VKA: Vitamin-K-Antagonisten		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) und Anwendungsgebiet	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Edoxaban: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien	Erwachsene Patienten mit NVAf und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder TIA in der Anamnese	926 000 bis 1 093 000	Die vom pU veranschlagte Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist plausibel.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NVAf: nicht valvuläres Vorhofflimmern; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TIA: transitorische ischämische Attacke			

I 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Erwachsene Patienten mit NVAF und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder TIA in der Anamnese	Edoxaban	1023,90	Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten für Edoxaban und für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Phenprocoumon und Warfarin sind plausibel.
	Phenprocoumon	36,45-96,16	
	Warfarin	37,47-128,90	
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NVAF: nicht valvuläres Vorhofflimmern; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TIA: transitorische ischämische Attacke			

I 5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt I 4.3 zu entnehmen.

„Da die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung für beide Indikationen nahezu gleich sind, werden sie im Folgenden gemeinsam dargestellt.

Für die Anwendungsgebiete NVAf und VTE ergeben sich folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung:

Die empfohlene Dosis ist 60 mg Edoxaban einmal täglich. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, geringem Körpergewicht oder gleichzeitiger Therapie mit P-gp-Inhibitoren sollten 30 mg Edoxaban einmal täglich einnehmen. Edoxaban kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden.

Bei der Behandlung der VTE einschließlich TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden VTE sollte vor der Behandlung mit Edoxaban ein parenterales Antikoagulanz über mindestens 5 Tage verabreicht werden.

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder Dialysepatienten wird die Anwendung von Edoxaban nicht empfohlen.

Edoxaban ist bei Patienten mit Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen, kontraindiziert und wird bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht empfohlen.

Edoxaban ist bei Läsionen oder klinischen Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden, kontraindiziert.

Edoxaban ist bei nicht eingestellter schwerer Hypertonie kontraindiziert.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen ist kontraindiziert.

Edoxaban darf nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit verabreicht werden.

Edoxaban erhöht das Blutungsrisiko und kann schwerwiegende, unter Umständen tödlich verlaufende Blutungen hervorrufen. Wie bei anderen Antikoagulanzen wird empfohlen, Lixiana bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko nur mit Vorsicht anzuwenden. Bei schweren Blutungen sollte die Anwendung von Lixiana abgesetzt werden.

Patienten mit erhöhten Leberenzymen ($ALT/AST > 2 \times ULN$) oder einem Gesamtbilirubin-Wert $\geq 1,5 \times ULN$ wurden aus klinischen Studien ausgeschlossen. Lixiana sollte in dieser Patientengruppe deshalb mit Vorsicht angewandt werden.

Die Anwendung von Edoxaban bei Patienten mit mechanischen Herzklappen, bei Patienten während der ersten 3 Monate nach Implantation einer bioprothetischen Herzklappe mit oder ohne VHF, oder bei Patienten mit mäßig schwerer bis schwerer Mitralstenose wird nicht empfohlen.

Die langfristige Anwendung von NSAR zusammen mit Edoxaban wird nicht empfohlen.

Eine Überdosierung mit Edoxaban kann zu Blutungen führen. Es gibt kein spezifisches Antidot für Edoxaban. Zur Verminderung der Resorption kann bei einer Überdosierung der Einsatz von Aktivkohle erwogen werden.

Beim Auftreten von Blutungen kann die Gabe eines Prothrombinkomplex-Konzentrates (PPSB) in einer Dosierung von 50 I.E./kg die Wirkungen von Lixiana 30 Minuten nach Ende der Infusion aufheben.“

I 6 Literatur

1. European Medicines Agency. Lixiana: European public assessment report; product information [online]. 03.07.2015 [Zugriff: 06.10.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf.
2. Kirchhof P, Goette A, Gulba D, Hindricks G, Hohnloser SH. Kommentar zu den Leitlinien der ESC zum Vorhofflimmern. Der Kardiologe 2012; 6(1): 12-27.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
4. Schnabel RB, Wilde S, Wild PS, Munzel T, Blankenberg S. Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population. Dtsch Arztebl Int 2012; 109(6): 293-299.
5. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, Ebertz F, Röllig D, Schreier T et al. Safety of switching from vitamin K antagonists to dabigatran or rivaroxaban in daily care: results from the Dresden NOAC registry. Br J Clin Pharmacol 2014; 78(4): 908-917.
6. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. Europace 2013; 15(4): 486-493.
7. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern: ESC pocket guidelines [online]. 2010 [Zugriff: 06.10.2015]. URL: http://leitlinien.dgk.org/files/2012_Pocket-Leitlinien_Vorhofflimmern.pdf.
8. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31(19): 2369-2429.
9. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for prevention of stroke and systemic embolic events in patients with non-valvular atrial fibrillation [online]. 26.06.2014 [Zugriff: 06.10.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/07/WC500169918.pdf.
10. European Medicines Agency. Lixiana: European public assessment report [online]. 23.04.2015 [Zugriff: 06.10.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002629/WC500189047.pdf.
11. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ET. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2013; 145(1): 105-112.e15.

12. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation; developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2012; 33(21): 2719-2747.
13. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001; 285(22): 2864-2870.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apixaban (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-20 [online]. 27.03.2013 [Zugriff: 06.10.2015]. URL: https://www.iqwig.de/download/A12-20_Apixaban_neues_Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Apixaban (neues Anwendungsgebiet) [online]. 20.06.2013 [Zugriff: 06.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1738/2013-06-20_AM-RL-XII_Apixaban-neues-AWG_BAnz.pdf.
16. Bristol-Myers Squibb. Coumadin 5 mg: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 06.10.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. MEDA Pharma. Marcumar: Fachinformation [online]. 05.2015 [Zugriff: 06.10.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

I Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 (sofern verfügbar)

Endpunkt: Gesamtmortalität

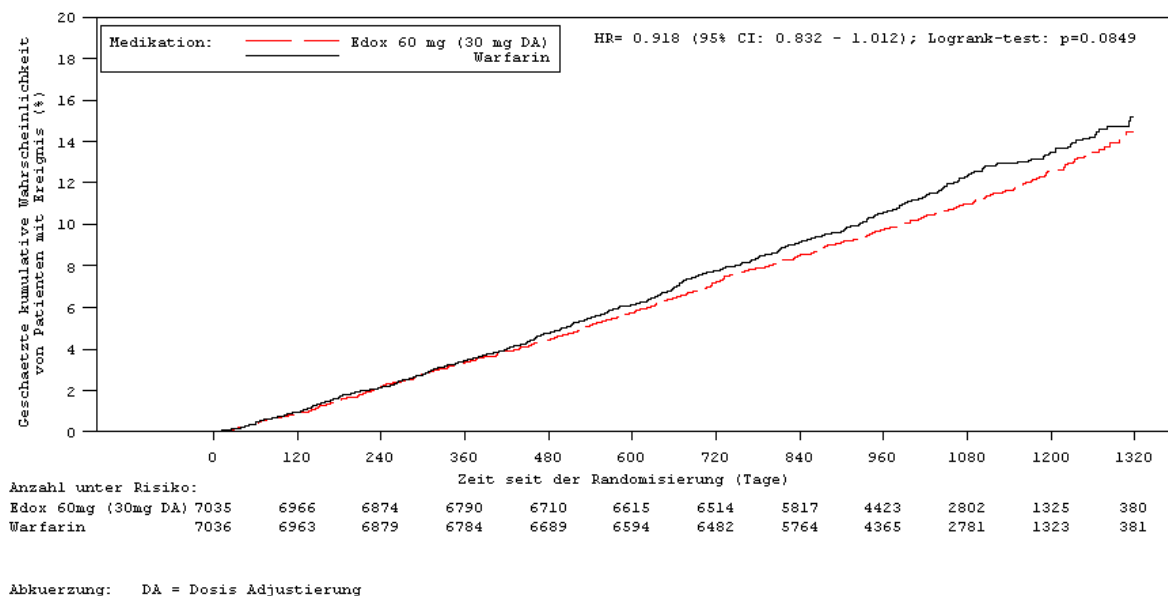


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtmortalität

Endpunkt: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)

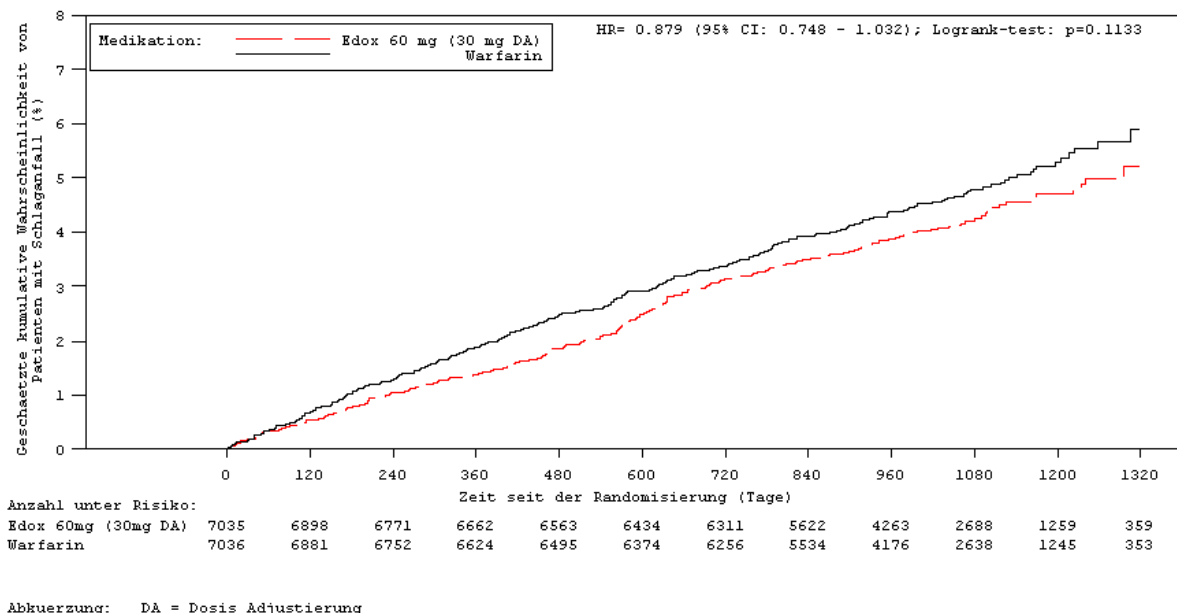


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)

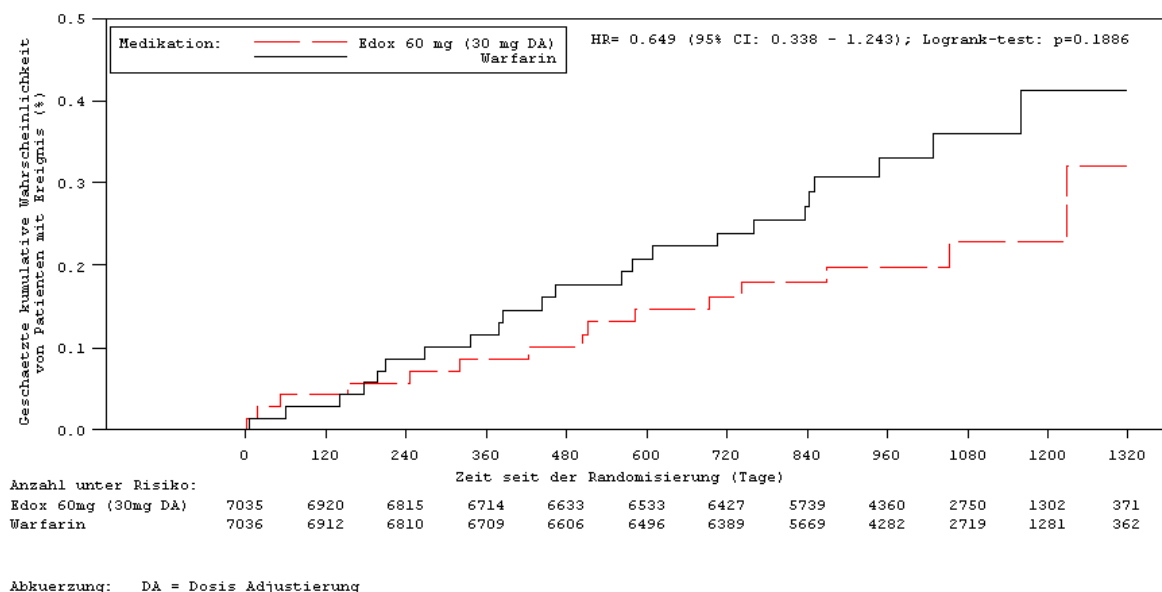
Endpunkt: SEE

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SEE

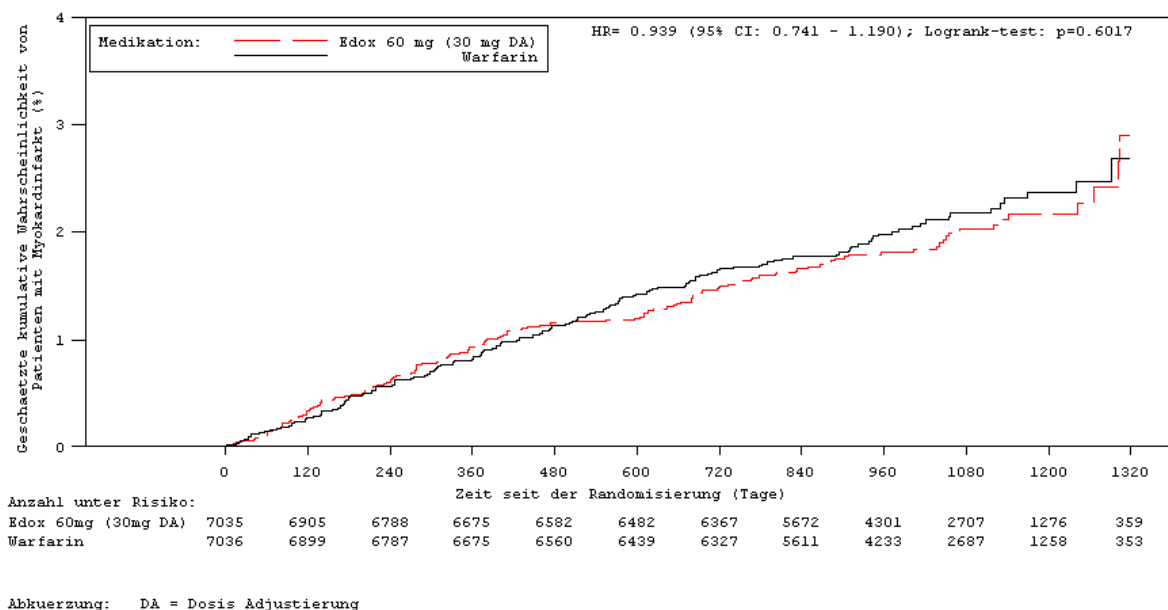
Endpunkt: Myokardinfarkt

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Myokardinfarkt

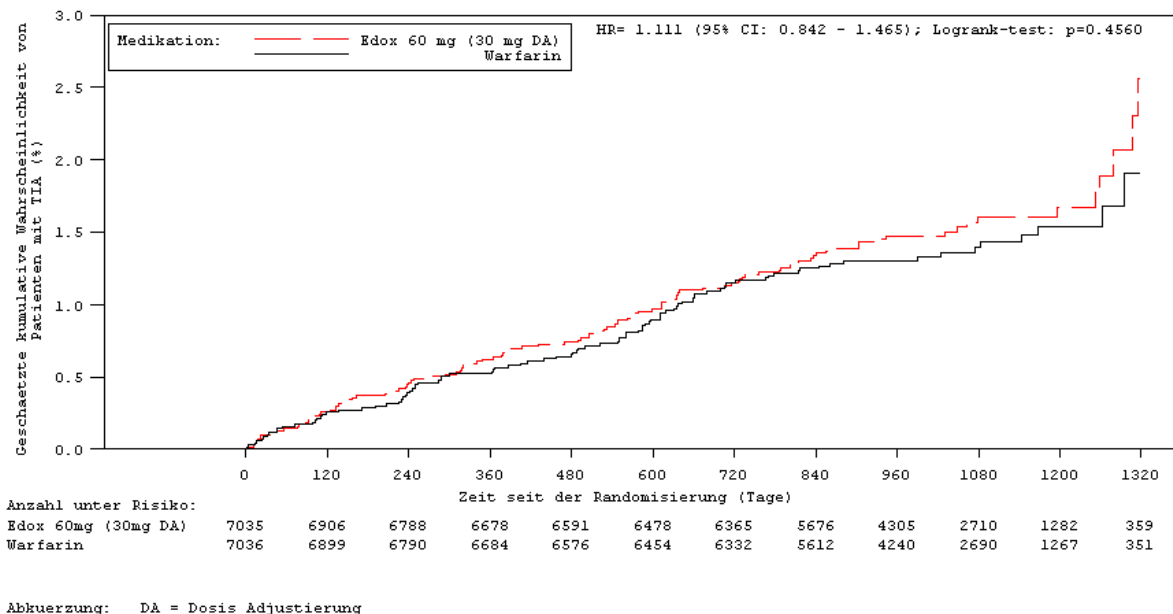
Endpunkt: TIA

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt TIA

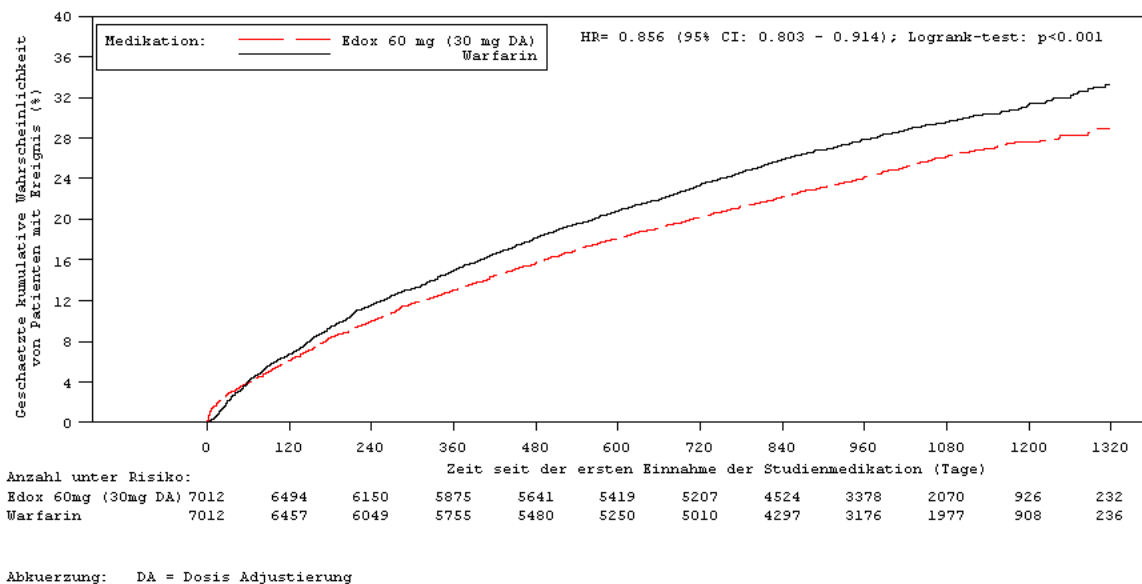
Endpunkt: Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung

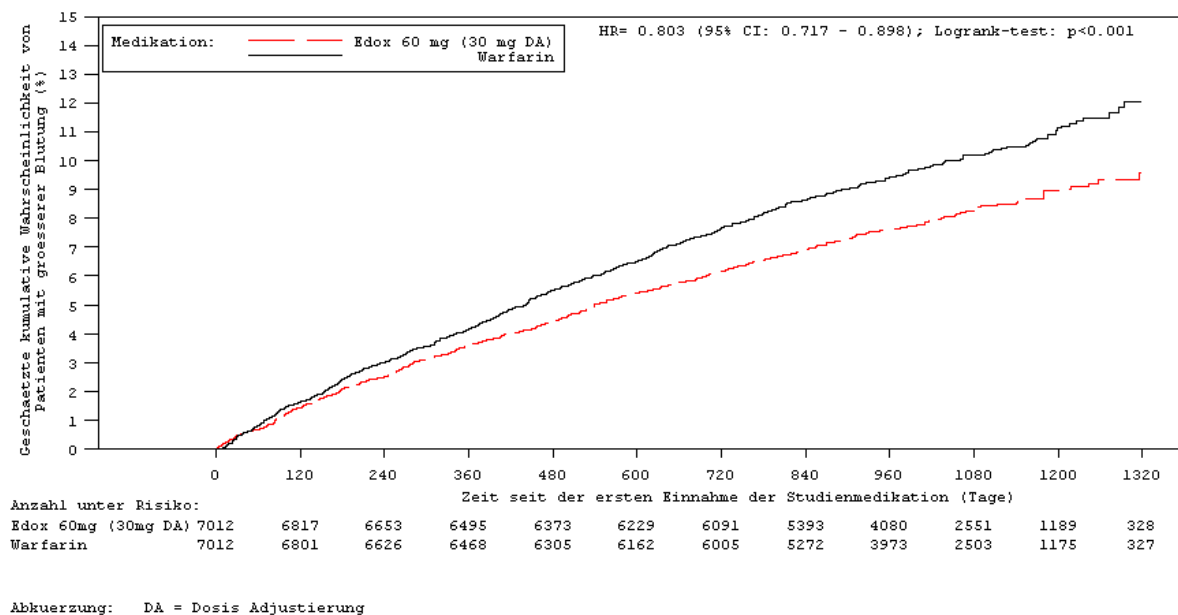
Endpunkt: Größere Blutung

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt größere Blutung

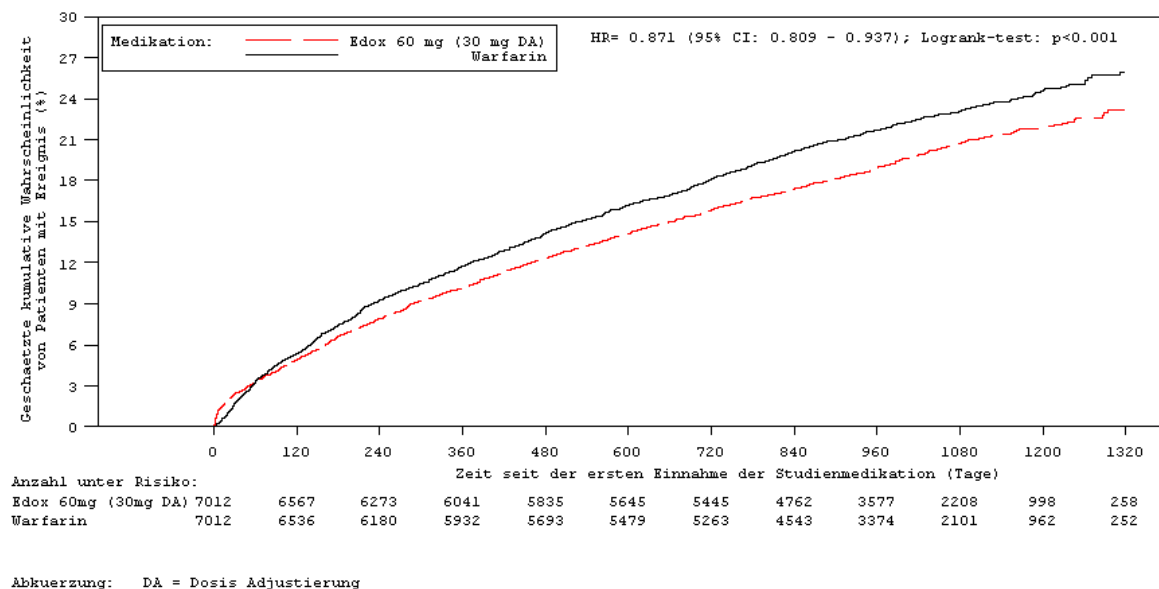
Endpunkt: Klinisch relevante nicht größere Blutung

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutung

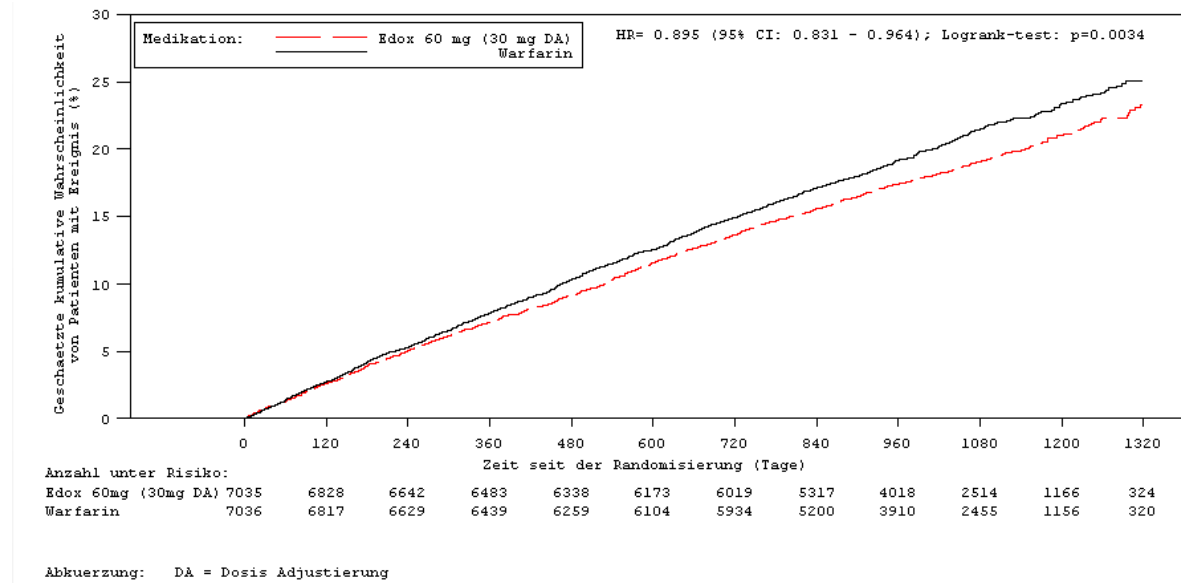
Endpunkt: Schlaganfall, SEE, größere Blutung oder Gesamtmortalität

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall, SEE, größere Blutung oder Gesamtmortalität

I Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (ohne Blutungsereignisse)Tabelle 18: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Edoxaban N = 7012	Warfarin N = 7012
ENGAGE AF-TIMI 48		
Gesamtrate UE	6092 (86,9)	6065 (86,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3447 (49,2)	3450 (49,2)
Harnwegsinfektion	783 (11,2)	808 (11,5)
Nasopharyngitis	651 (9,3)	644 (9,2)
Bronchitis	612 (8,7)	618 (8,8)
Infektion der oberen Atemwege	434 (6,2)	468 (6,7)
Pneumonie	430 (6,1)	409 (5,8)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)	764 (10,9)	735 (10,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	748 (10,7)	586 (8,4)
Anämie	447 (6,4)	313 (4,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1359 (19,4)	1335 (19,0)
Psychiatrische Erkrankungen	638 (9,1)	599 (8,5)
Erkrankungen des Nervensystems	1638 (23,4)	1648 (23,5)
Schwindelgefühl	561 (8,0)	634 (9,0)
Kopfschmerz	359 (5,1)	363 (5,2)
Augenerkrankungen	599 (8,5)	584 (8,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	331 (4,7)	396 (5,6)
Herzerkrankungen	2058 (29,3)	2132 (30,4)
Vorhofflimmern	572 (8,2)	584 (8,3)
Herzinsuffizienz	519 (7,4)	556 (7,9)
Herzinsuffizienz dekompensiert	405 (5,8)	418 (6,0)
Gefäßerkrankungen	1139 (16,2)	1138 (16,2)
Hypertonie	525 (7,5)	485 (6,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	1571 (22,4)	1560 (22,2)
Dyspnoe	517 (7,4)	520 (7,4)
Husten	418 (6,0)	396 (5,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2281 (32,5)	2187 (31,2)
Diarrhö	538 (7,7)	552 (7,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	385 (5,5)	367 (5,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	954 (13,6)	1034 (14,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Edoxaban N = 7012	Warfarin N = 7012
Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1991 (28,4)	1994 (28,4)
Rückenschmerzen	526 (7,5)	516 (7,4)
Arthralgie	431 (6,1)	422 (6,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1066 (15,2)	1010 (14,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	364 (5,2)	371 (5,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1733 (24,7)	1812 (25,8)
Ödem peripher	652 (9,3)	732 (10,4)
Ermüdung	373 (5,3)	358 (5,1)
Untersuchungen	1566 (22,3)	1687 (24,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1402 (20,0)	1590 (22,7)
Sturz	530 (7,6)	649 (9,3)
a: in der Studie verwendete MedDRA-Version: 14.1 MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: Bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 19: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Edoxaban N = 7012	Warfarin N = 7012
ENGAGE AF-TIMI 48		
Gesamtrate SUE	2979 (42,5)	3118 (44,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	766 (10,9)	815 (11,6)
Pneumonie	259 (3,7)	261 (3,7)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)	385 (5,5)	367 (5,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	128 (1,8)	83 (1,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	143 (2,0)	132 (1,9)
Erkrankungen des Nervensystems	192 (2,7)	226 (3,2)
Augenerkrankungen	74 (1,1)	72 (1,0)
Herzkrankungen	1186 (16,9)	1298 (18,5)
Herzinsuffizienz	317 (4,5)	370 (5,3)
Vorhofflimmern	315 (4,5)	342 (4,9)
Herzinsuffizienz dekompensiert	286 (4,1)	290 (4,1)
Gefäßerkrankungen	175 (2,5)	175 (2,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	297 (4,2)	270 (3,9)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	93 (1,3)	88 (1,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	287 (4,1)	260 (3,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	119 (1,7)	122 (1,7)
Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	182 (2,6)	193 (2,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	176 (2,5)	160 (2,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	272 (3,9)	315 (4,5)
Tod	79 (1,1)	91 (1,3)
Untersuchungen	51 (0,7)	110 (1,6)
International Normalised Ratio erhöht	14 (0,2)	75 (1,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	290 (4,1)	335 (4,8)
a: in der Studie verwendete MedDRA-Version: 14.1 MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: Bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 20: Häufige dauerhafte Abbrüche wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm)
– RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Edoxaban N = 7012	Warfarin N = 7012
ENGAGE AF-TIMI 48		
Gesamtrate dauerhafter Abbrüche wegen UE	784 (11,2)	768 (11,0)
Untersuchungen	108 (1,5)	116 (1,7)
Kreatininclearance vermindert	71 (1,0)	62 (0,9)
Herzerkrankungen	93 (1,3)	108 (1,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	79 (1,1)	51 (0,7)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)	74 (1,1)	79 (1,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	54 (0,8)	77 (1,1)
a: in der Studie verwendete MedDRA-Version: 14.1 MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: Bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

I Anhang C – Begleitbehandlung mit anderen Antikoagulanzen als der Studienmedikation

Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulationen – Begleitbehandlung mit Antikoagulanzen während der Behandlungsphase – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin

Studie Gruppe	N	Begleitmedikation von besonderem Interesse ^a		Andere Begleitmedikation ^b		
		Vitamin-K-Antagonisten n (%)	Andere n (%)	Vitamin-K-Antagonisten n (%)	Heparine n (%)	Direkte Thrombin-inhibitoren n (%)
ENGAGE AF-TIMI 48						
Edoxaban	7012	856 (12,2)	507 (7,2)	430 (6,1)	779 (11,1)	24 (0,3)
Warfarin	7012	911 (13,0)	531 (7,6)	435 (6,2)	764 (10,9)	23 (0,3)
a: In der Studie vordefinierte Liste von Antikoagulanzen und anderen Wirkstoffen (Targeted Medication), die während der Studie unabhängig von der sonstigen Begleitmedikation separat erfasst wurden						
b: Antikoagulanzen wurden generell als Targeted Medication erfasst, der Grund für eine nochmalige Erfassung in der sonstigen Begleitmedikation ist unklar.						
N: Anzahl randomisierter Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, vs.: versus						

I Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Linnemann, Birgit	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

Edoxaban

Bewertungsmodul II

Behandlung und Prophylaxe von (rezidivierenden) TVT und LE

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Birgit Linnemann, Praxis am Grüneburgweg, Frankfurt am Main

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Bewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Bewertung eingebunden. Für die Inhalte der Bewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Bewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Peter Kiencke
- Katharina Biester
- Andreas Gerber-Grote
- Ulrich Grouven
- Michaela Florina Kerekes
- Astrid Seidl
- Volker Vervölgyi
- Siw Waffenschmid

Schlagwörter: Edoxaban, Venöse Thromboembolie, Pulmonale Embolie, Nutzenbewertung

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	II.vi
Abbildungsverzeichnis.....	II.viii
Abkürzungsverzeichnis.....	II.ix
II 1 Hintergrund.....	II.1
II 2 Nutzenbewertung.....	II.2
II 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	II.2
II 2.2 Fragestellung	II.6
II 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	II.7
II 2.3.1 Eingeschlossene Studie des pU	II.7
II 2.3.2 Charakterisierung der Studie HOKUSAI-VTE	II.8
II 2.3.3 Differenzierung zwischen Patientenpopulation.....	II.12
II 2.3.4 Keine verfügbaren Daten für Fragestellungen 1 und 2.....	II.13
II 2.3.5 Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie HOKUSAI-VTE	II.16
II 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	II.23
II 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	II.23
II 2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	II.25
II 2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1)	II.25
II 2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 B)	II.25
II 2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	II.25
II 2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	II.26
II 2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	II.26
II 2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	II.27
II 2.6.2.3.2 Studienpool.....	II.27
II 2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	II.28
II 2.6.2.4.1 Studiendesign und Population	II.28
II 2.6.2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	II.30
II 2.6.2.4.3 Ergebnisse	II.30
II 2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	II.34

II 2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	II.34
II 2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	II.34
II 2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	II.34
II 2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	II.34
II 2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	II.35
II 2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	II.36
II 2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	II.36
II 2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	II.36
II 2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	II.36
II 2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	II.36
II 3	Kosten der Therapie	II.37
II 3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	II.37
II 3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation....	II.37
II 3.1.2	Therapeutischer Bedarf.....	II.37
II 3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	II.37
II 3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.38
II 3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3).....	II.39
II 3.2.1	Behandlungsdauer	II.39
II 3.2.2	Verbrauch	II.39
II 3.2.3	Kosten.....	II.39
II 3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.40
II 3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	II.40
II 3.2.6	Versorgungsanteile	II.41
II 3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	II.41
II 4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	II.42
II 4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)	II.42
II 4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	II.42

II 4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 B, Abschnitt 3.4)	II.42
II 5 Zusammenfassung der Bewertung.....	II.43
II 5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	II.43
II 5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.43
II 5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	II.44
II 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	II.45
II 5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	II.45
II 6 Literatur	II.47
II Anhang A – Angaben zu Patienten der Edoxaban-Gruppe getrennt nach vorhergesehener Behandlungsdauer	II.49
II Anhang B – Ergänzende Darstellung: Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen (Gesamtpopulation).....	II.51
II Anhang C – Ergänzende Darstellung: Ergebnisse zu Nebenwirkungen (einschließlich einzeln vom pU ausgewerteter Endpunkte) (Gesamtpopulation)	II.55
II Anhang D – Ergänzende Darstellung: Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Gesamtpopulation).....	II.56
II Anhang E – Ergänzende Darstellung: Begleitbehandlung mit anderen Antikoagulanzen als der Studienmedikation (Gesamtpopulation).....	II.59
II Anhang F – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen) ...	II.60

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Edoxaban	II.2
Tabelle 2: Edoxaban – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	II.5
Tabelle 3: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Edoxaban	II.6
Tabelle 4: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin	II.7
Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin	II.9
Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin	II.10
Tabelle 7: Angaben zur vorgesehenen Behandlungsdauer – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin	II.14
Tabelle 8: Angaben zur tatsächlichen Behandlungsdauer bezogen auf die vorgesehene Behandlungsdauer – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin (Edoxaban-Gruppe)	II.15
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)	II.17
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)	II.19
Tabelle 11: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)	II.21
Tabelle 12: Edoxaban – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	II.23
Tabelle 13: Edoxaban – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	II.43
Tabelle 14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	II.44
Tabelle 15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	II.45
Tabelle 16: Charakterisierung der Patienten der Edoxaban-Gruppe getrennt nach vorhergesehener Behandlungsdauer – Teil 1	II.49
Tabelle 17: Charakterisierung der der Patienten der Edoxaban-Gruppe getrennt nach vorhergesehener Behandlungsdauer – Teil 2	II.50
Tabelle 18: Ergebnisse: Nebenwirkungen (einschließlich einzeln vom pU ausgewerteter Endpunkte) (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)	II.55
Tabelle 19: Häufige UE (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)	II.56
Tabelle 20: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)	II.57
Tabelle 21: Häufige Abbrüche wegen UE ($\geq 0,1$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)	II.58

Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulationen – Begleitbehandlung mit Antikoagulanzen während der Behandlungsphase – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung).....	II.59
---	-------

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtmortalität (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)	II.51
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt VTE-Rezidiv (symptomatische TVT, tödliche oder nicht tödliche LE) (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)	II.51
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt LE ± symptomatische TVT (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)	II.52
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt symptomatische TVT (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)	II.52
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)	II.53
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt größere Blutung (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)	II.53
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutungen (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)	II.54
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt aus symptomatischem VTE-Rezidiv, größeren Blutungen und Gesamtmortalität (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)	II.54

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACCP	American College of Chest Physicians
ARR	absolute Risikoreduktion
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
EPAR	European Public Assessment Report
ESC	European Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
INR	international normalized ratio
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LE	Lungenembolie
NMH	niedermolekulares Heparin
NOAK	neue orale Antikoagulanzen
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Term (bevorzugte Benennung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SEE	systemisches embolisches Ereignis
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TVT	tiefe Venenthrombose
UE	unerwünschtes Ereignis
VKA	Vitamin-K-Antagonist
VTE	venöse Thromboembolie

II 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Edoxaban gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.07.2015 übermittelt.

Der Wirkstoff Edoxaban ist für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das vorliegende Bewertungsmodul II enthält die Bewertung des Anwendungsgebiets zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

II 2 Nutzenbewertung

II 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Edoxaban gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.07.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Edoxaban im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA) als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Die Behandlung von Patienten mit hämodynamisch instabiler LE ist gemäß Zulassung nicht Teil der Bewertung.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (venöse Thromboembolien [VTE]) nach initial eingeleiteter parenteraler Antikoagulation als zweckmäßige Vergleichstherapie VKA benannt.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist zwischen Patientenpopulationen zu differenzieren, für die eine begrenzte Behandlung und Prophylaxe von 3 bis 6 Monaten oder eine kontinuierliche Prophylaxe über 3 bis 6 Monate hinausgehend (im vorliegenden Bericht als Langzeitprophylaxe benannt) indiziert ist. Der pU differenzierte in seiner Fragestellung nicht zwischen diesen Patientenpopulationen. Eine solche differenzierte Betrachtung der Patientengruppen wird für die vorliegende Nutzenbewertung aber als notwendig angesehen. Dies wird zum einen durch Leitlinien aber auch durch die Zulassung gestützt. Tabelle 1 zeigt die sich daraus ergebenden 2 Fragestellungen in der Übersicht.

Tabelle 1: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Edoxaban

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Nach Abschluss der Initialbehandlung ^b von TVT und LE: Behandlung von TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen ^c	VKA (Warfarin)
2	Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen ^d	VKA (Warfarin)
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Edoxaban ist zugelassen nach initialer Anwendung eines parenteralen Antikoagulanz, das über mindestens 5 Tage gegeben wurde. c: begrenzte Behandlung und Prophylaxe (3 bis 6 Monate) d: kontinuierliche Prophylaxe (über 3 bis 6 Monate hinaus) LE: Lungenembolie; TVT: tiefe Venenthrombose; VKA: Vitamin-K-Antagonist		

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Die Ableitung des Zusatznutzens sollte auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT) durchgeführt werden. Für die Fragestellung 1 wurde eine Mindeststudiendauer von 3 Monaten definiert, für die Fragestellung 2 eine Mindeststudiendauer von 12 Monaten.

Ergebnisse

Studienpool des pU, Studien- und Interventionscharakteristika

Der pU schloss die randomisierte kontrollierte Studie HOKUSAI-VTE ein. Die Studie war eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte und multinationale Studie zum Vergleich von Edoxaban mit Warfarin. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit akuter, symptomatisch proximaler TVT und / oder symptomatischer LE, die eine Antikoagulationstherapie benötigten. Es waren keine Patienten mit distaler TVT eingeschlossen und auch keine Patienten mit asymptomatischer VTE.

In die Studie wurden insgesamt 8292 Patienten zu niedermolekularem Heparin (NMH) gefolgt von Edoxaban 60 mg/Tag (N = 4143) und zu NMH mit überlappender Gabe von Warfarin (N = 4149) gefolgt von Warfarin alleine randomisiert. Die Edoxaban-Dosis von 60 mg/Tag ist gemäß Zulassung zu halbieren, wenn bestimmte Voraussetzungen bezogen auf das Körpergewicht, die Kreatinin-Clearance und Begleitmedikation gegeben sind. Warfarin wurde in individueller Dosierung verabreicht (Dosierung auf INR-Zielbereich 2,0 bis 3,0). Die Patienten sollten mindestens 3 Monate behandelt werden, die maximal mögliche Behandlungszeit betrug 12 Monate. Vor Randomisierung wurde vom behandelnden Arzt die vorgesehene Behandlungsdauer von 3, 6 oder 12 Monaten dokumentiert. Unabhängig von der Behandlungsdauer wurde der primäre Endpunkt nach 12 Monaten erhoben.

Patienteneinschluss und Behandlungsdauer waren ereignisgesteuert. So sollte die Studie solange dauern, bis 220 Ereignisse des primären Endpunkts aufgetreten waren. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Randomisierung gestoppt. Das Ende der Behandlung für alle Studienpatienten erfolgte bis zu 6 Monate, nachdem der letzte Patient randomisiert wurde, sodass auch für den zuletzt randomisierten Patienten eine 6-monatige Behandlung möglich war. Eine finale Studienvisite erfolgte einen Monat nach Behandlungsende.

Die Studie untersuchte patientenrelevante Endpunkte.

Die Studie ist prinzipiell relevant für die Nutzenbewertung, weil Patienten eingeschlossen wurden, die einer der beiden oben genannten Fragestellungen zuzuordnen sind. Aus den vom pU im Dossier vorgelegten Informationen ließen sich jedoch keine Auswertungen identifizieren, die die beiden Fragestellungen hinreichend abbilden. Aufgrund dessen liegen keine geeigneten Auswertungen der Studie HOKUSAI-VTE für die vorliegende Nutzenbewertung vor.

Keine verfügbaren Daten für Fragestellungen 1 und 2

Vor Randomisierung sollten die behandelnden Ärzte die vorgesehene Behandlungsdauer für jeden Patienten auf Basis einer amerikanischen Leitlinie dokumentieren. Aufgrund des patientenindividuellen klinischen Zustands bestand die Möglichkeit, dass sich tatsächliche Behandlungsdauern von den vorgesehenen unterschieden. Es ist davon auszugehen, dass die Studie HOKUSAI-VTE sowohl Patienten umfasste, für die eine begrenzte Behandlung und Prophylaxe (Fragestellung 1) als auch Patienten, für die eine Langzeitprophylaxe (Fragestellung 2) angezeigt war. Daher sind entsprechende Auswertungen derjenigen Patienten in der Studie notwendig, die den einzelnen Fragestellungen zugeordnet werden können. Es wurde geprüft, ob es Faktoren gibt, auf deren Basis eine adäquate Annäherung an diese Aufteilung möglich ist.

Auswertungen für die vorliegenden Fragestellungen

Getrennte Auswertung der Patienten nach vorgesehener Behandlungsdauer

Da sich die Fragestellungen danach unterscheiden, ob Patienten eine Langzeitprophylaxe benötigen oder nicht, schienen für die vorliegende Bewertungen Auswertungen gemäß vorgesehener Behandlungsdauern als geeignete Annäherung für adäquate Auswertungen, auch wenn tatsächliche Behandlungsdauern davon abweichen konnten. So beruhen die vorgesehenen Behandlungsdauern auf leitlinienbasierten Einschätzungen der Ärzte und spiegeln daher die Indikation zur Behandlungsdauer innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets wieder. Ergebnisse, getrennt ausgewertet nach tatsächlichen Behandlungsdauern sind ungeeignet, da diese Behandlungsdauern bereits durch die Studienmedikation beeinflusst sein können.

Für die Nutzenbewertung relevante Auswertungen sollten daher auf getrennten Auswertungen für vorgesehene Behandlungsdauern von 3, 6 und 12 Monaten sowie auf einer sinnvollen Zusammenfassung entsprechend der Fragestellungen 1 und 2 beruhen.

Potenziell geeignete Analysen, die nicht direkt auf vorgesehenen Behandlungsdauern beruhen

Patienten mit transienten Risikofaktoren erhalten eher eine begrenzte Behandlungsdauer als Patienten mit anderen Risikofaktoren. Somit hätten möglicherweise auch getrennte Analysen zu Patienten mit transienten Risikofaktoren und Patienten mit anderen Risikofaktoren für die Nutzenbewertung geeignet sein können. Solche Analysen liegen im Dossier auch in Form von Subgruppenanalysen vor. Allerdings stellte sich auf Basis der für die Edoxaban-Gruppe vorliegenden Basischarakteristika getrennt nach vorgesehener Behandlung heraus, dass eine Aufteilung der Risikofaktoren in transient und andere keine gute Annäherung einer Aufteilung der Patienten in die Fragestellungen 1 und 2 darstellt. 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.

Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie HOKUSAI-VTE

Da in die Studie HOKUSAI-VTE ausschließlich Patienten eingeschlossen wurden, die einer der beiden Fragestellungen zuzuordnen sind – zumindest gibt es keine Hinweise, dass dem nicht so wäre – wurden die Ergebnisse zur Gesamtpopulation ergänzend dargestellt.

Für die Gesamtpopulation zeigte sich für den Endpunkt größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die meisten Ereignisse dieses Endpunkts bestanden aus Ereignissen des Endpunkts klinisch relevante nicht größere Blutungen, für den ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu sehen war. Der Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutungen ist der Zielgrößenkategorie nicht schwerwiegend bzw. nicht schwere Symptome und Nebenwirkungen zuzuordnen. Für beide Endpunkte zeigte sich nur eine geringfügige Effektstärke. Deshalb wäre für Edoxaban ein Zusatznutzen nicht belegt, selbst wenn die Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung herangezogen werden würde.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 2 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Edoxaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 2: Edoxaban – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Nach Abschluss der Initialbehandlung ^b von TVT und LE: Behandlung von TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen ^c	VKA (Warfarin)	Zusatznutzen nicht belegt
Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen ^d	VKA (Warfarin)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Edoxaban ist empfohlen nach initialer Anwendung eines parenteralen Antikoagulanz, das über mindestens 5 Tage gegeben wurde. c: begrenzte Behandlung und Prophylaxe (3 bis 6 Monate) d: kontinuierliche Prophylaxe (über 3 bis 6 Monate hinaus) LE: Lungenembolie; TVT: tiefe Venenthrombose; VKA: Vitamin-K-Antagonist		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

II 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Edoxaban im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA) als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.

Die Behandlung von Patienten mit hämodynamisch instabiler LE ist gemäß Zulassung nicht Teil der Bewertung [1].

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (venöse Thromboembolien [VTE]) nach initial eingeleiteter parenteraler Antikoagulation als zweckmäßige Vergleichstherapie VKA benannt.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist zwischen Patientenpopulationen zu differenzieren, für die eine begrenzte Behandlung und Prophylaxe von 3 bis 6 Monaten oder eine kontinuierliche Prophylaxe über 3 bis 6 Monate hinausgehend (im vorliegenden Bericht als Langzeitprophylaxe benannt) indiziert ist (siehe Abschnitt II 2.3.3). Tabelle 3 zeigt die sich daraus ergebenden 2 Fragestellungen in der Übersicht.

Tabelle 3: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Edoxaban

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Nach Abschluss der Initialbehandlung ^b von TVT und LE: Behandlung von TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen ^c	VKA (Warfarin)
2	Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen ^d	VKA (Warfarin)
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Edoxaban ist zugelassen nach initialer Anwendung eines parenteralen Antikoagulanz, das über mindestens 5 Tage gegeben wurde [1]. c: begrenzte Behandlung und Prophylaxe (3 bis 6 Monate) d: kontinuierliche Prophylaxe (über 3 bis 6 Monate hinaus) LE: Lungenembolie; TVT: tiefe Venenthrombose; VKA: Vitamin-K-Antagonist		

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Die Ableitung des Zusatznutzens sollte auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT) durchgeführt werden. Für die Fragestellung 1 wurde eine Mindeststudiendauer von 3 Monaten definiert, für die Fragestellung 2 eine Mindeststudiendauer von 12 Monaten.

Die Fragestellungen weichen von der Fragestellung des pU ab, der nicht zwischen den beiden Indikationen im Anwendungsgebiet unterschieden hat. Somit weicht auch die

Mindeststudiendauer für die Fragestellung 2 von der Festlegung des pU ab, der für die Gesamtpopulation 3 Monate festgelegt hat. Die Festlegung einer Mindeststudiendauer von 12 Monaten wirkte sich allerdings nicht auf die Relevanz der vorgelegten Studie aus, da die Studie insgesamt 12 Monate dauerte.

II 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Edoxaban (Stand zum 05.06.2015)
- bibliografische Recherche zu Edoxaban (letzte Suche am 16.06.2015)
- Suche in Studienregistern zu Edoxaban (letzte Suche am 05.06.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Edoxaban (letzte Suche am 01.07.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

II 2.3.1 Eingeschlossene Studie des pU

In die Nutzenbewertung des pU wurde die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 4: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
HOKUSAI-VTE	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Der pU hat die Studie HOKUSAI-VTE [2,3] für die Bewertung des gesamten zugelassenen Anwendungsgebiets herangezogen. Diese Studie ist zwar prinzipiell relevant, allerdings differenzierte der pU in seiner Bewertung nicht zwischen den beiden in Abschnitt II 2.2 genannten Indikationen im Anwendungsgebiet. Eine solche differenzierte Betrachtung ist aber notwendig (siehe Abschnitt II 2.3.3). Aus den vom pU im Dossier vorgelegten Informationen lassen sich jedoch keine Auswertungen identifizieren, die die beiden Fragestellungen hinreichend abbilden. Aufgrund dessen liegen keine geeigneten Auswertungen der Studie HOKUSAI-VTE für die vorliegende Nutzenbewertung vor. Dies wird in den folgenden Abschnitten begründet.

Im nachfolgenden Abschnitt II 2.3.2 werden zunächst die Studie HOKUSAI-VTE und die Interventionen beschrieben. In den Abschnitten II 2.3.3 und II 2.3.4 folgt eine Begründung dafür, dass keine geeigneten Daten für die in der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen vorliegen. In Abschnitt II 2.3.5 werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie HOKUSAI-VTE ergänzend dargestellt.

II 2.3.2 Charakterisierung der Studie HOKUSAI-VTE

Tabelle 5 und Tabelle 6 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
HOKUSAI-VTE	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patienten mit akuter, symptomatischer proximaler TVT und / oder symptomatischer LE, die eine Antikoagulationstherapie benötigen	Edoxaban (N = 4143) Warfarin (N = 4149)	Screening: 3 Tage Initialbehandlung: mindestens 5 Tage Heparin in beiden Armen (+ Placebo bzw. Warfarin); danach Behandlung mit Edoxaban oder Warfarin bis zu maximal 12 Monaten ^b ereignisgesteuerte Studiendauer: nach 220 Ereignissen im primären Endpunkt: Behandlungsende aller Patienten, Endpunkterhebung nach 12 Monaten Nachbeobachtung für UE: 1 Monat	439 Zentren in 37 Ländern: Australien, Neuseeland, Südafrika sowie Länder in Asien, Europa, Nordamerika, Südamerika 01/2010–06/2013	primär: ▪ symptomatisches VTE-Rezidiv (Kombination aus TVT, nicht tödlichen LE und tödlichen LE) sowie Einzelkomponenten sekundär: ▪ Kombination aus TVT, nicht tödlichen LE, größeren Blutungen, Gesamtmortalität sowie die Einzelkomponenten ▪ Kombination aus größeren Blutungen und klinisch relevanten nicht größeren Blutungen sowie die Einzelkomponenten ▪ UE
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: Die Studie war so geplant, dass auch für den letzten eingeschlossenen Patienten die Möglichkeit einer 6-monatigen Behandlungsdauer möglich war. Die Mindestbehandlungsdauer betrug 3 Monate. LE: Lungenembolie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TVT: tiefe Venenthrombose; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus; VTE: venöse Thromboembolie						

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
HOKUSAI-VTE	Initialbehandlung (mindestens 5 Tage): NMH^a + Placebo Behandlung sowie Prophylaxe: Edoxaban 60 mg oral, einmal täglich + Placebo Dosisreduktion auf 30 mg einmal täglich bei Vorliegen von ≥ 1 der folgenden Kriterien: - permanent bei $30 \leq \text{CrCl} \leq 50$ ml/min oder Körpergewicht ≤ 60 kg; - temporär bei Begleitbehandlung mit Erythromycin, Ketoconazol, Verapamil, Chinidin, Azithromycin, Clarithromycin, oder Itraconazol	NMH^a + Warfarin + Placebo Warfarin oral, flexible^b Dosis + Placebo	Vorbehandlung: - Antikoagulationstherapie, einschließlich einer einzigen Dosis eines VKA, bis max. 48 Stunden vor der Randomisierung erlaubt Begleitmedikation: - Aspirin ≤ 100 mg/Tag (höhere Dosis erlaubt bei klinischen Notfällen, z. B. MI) - Verapamil, Chinidin, Erythromycin, Azithromycin, Clarithromycin, Ketoconazol, oder Itraconazol - Unterbrechung der Studienmedikation während Begleitbehandlung mit Fibrinolytika Nicht erlaubte Begleitmedikation: - Dronedaron - andere orale Antikoagulanzen - duale antithrombozytäre Therapien - dauerhafte Anwendung (≥ 4 Tage/Woche) von oralen oder parenteralen NSAR außer Aspirin - P-gp-Inhibitoren: Ritonavir, Nelfinavir, Indinavir, Saquinavir und Ciclosporin
a: Enoxaparin 1 mg/kg, 2-mal täglich subkutan, Enoxaparin 1,5 mg/kg 1-mal täglich, oder UFH intravenös, individuell für jedes Studienzentrum entsprechend den lokalen Standards b: Anpassung, um INR zwischen 2,0 und 3,0 konstant zu halten. CrCl: Kreatinin-Clearance; INR: international normalized ratio; MI: Myokardinfarkt; NMH: niedermolekulares Heparin; NSAR: Nichtsteroidales Antirheumatikum; P-gp: P-Glykoprotein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VKA: Vitamin-K-Antagonist; vs.: versus			

Die Studie HOKUSAI-VTE war eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte und multizentrische Studie mit einer maximal möglichen Behandlungsphase von 12 Monaten. Die Studie wurde in Zentren Australiens, Neuseelands, Südafrikas sowie in Ländern Asiens, Europas, Nordamerikas und Südamerikas durchgeführt.

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

Patienteneinschluss und Behandlungsdauer waren ereignisgesteuert. So sollte die Studie so lange dauern, bis 220 Ereignisse des primären Endpunkts aufgetreten waren. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Randomisierung gestoppt. Das Ende der Behandlung für alle Studienpatienten erfolgte bis zu 6 Monate, nachdem der letzte Patient randomisiert worden

war, sodass auch für den zuletzt randomisierten Patienten eine 6-monatige Behandlung möglich war. Eine finale Studienvisite erfolgte einen Monat nach Behandlungsende. Die Patienten sollten mindesten 3 Monate behandelt werden, die maximal mögliche Behandlungszeit betrug 12 Monate. Vor Randomisierung wurde auf Basis einer amerikanischen Leitlinie [4] vom behandelnden Arzt die vorgesehene Behandlungsdauer von 3, 6 oder 12 Monaten dokumentiert. Es wurde davon ausgegangen, dass 25 % der Patienten nach 3 Monaten die Behandlung beendeten, weitere 40 % nach 6 Monaten und 35 % 12 Monate behandelt werden würden. Unabhängig von der Behandlungsdauer wurde der primäre Endpunkt nach 12 Monaten erhoben.

In die Studie wurden insgesamt 8292 Patienten zu niedermolekularem Heparin (NMH) gefolgt von Edoxaban 60 mg/Tag (N = 4143) und zu NMH mit überlappender Gabe von Warfarin (N = 4149) gefolgt von Warfarin alleine randomisiert. Warfarin wurde in individueller Dosierung verabreicht (Dosierung auf INR-Zielbereich 2,0 bis 3,0). Der Einsatz war zulassungsgemäß. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung von Edoxaban und Warfarin erhielten die Patienten jeweils entsprechendes Placebo.

Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Indexereignis, Risikofaktoren zu Studienbeginn sowie danach, ob eine Dosisreduktion auf 30 mg notwendig war. Die Dosis wurde permanent reduziert bei einem Körpergewicht von höchstens 60 kg und weniger, bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 ml/min und 50 ml/min sowie temporär während einer Begleitmedikation mit den P-gp-Inhibitoren Verapamil, Chinidin, Erythromycin, Azithromycin, Clarithromycin, Ketoconazol oder Itraconazol. Die Dosierung von Edoxaban sowie die Dosisreduktion auf 30 mg beim oben genannten Gewicht, der oben genannten Kreatinin-Clearance und prinzipiell bei der gleichzeitigen Einnahme von P-gp-Inhibitoren entsprachen der Zulassung. Allerdings stimmen die in der Studie definierten P-gp-Inhibitoren nur zum Teil mit denen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) definierten überein. So nennt diese Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol. Insgesamt hatten ca. 11 % die P-gp-Inhibitoren eingenommen, die in den beiden Listen nicht übereinstimmen, sodass jeweils eine fehlende Dosisreduktion und auch eine Dosisreduktion entgegen der Zulassung für die Gesamtpopulation unkritisch ist (siehe Abschnitt II 2.6.2.4.1).

In beiden Studienarmen war die Begleitmedikation mit bestimmten Medikamenten, wie auch anderen Antikoagulanzen, verboten. Diese konnten nur dann eingesetzt werden, wenn die Studienmedikation vorübergehend unterbrochen wurde. Der primäre Endpunkt war das symptomatische VTE-Rezidiv, der eine Kombination aus symptomatischen TVT, nicht tödlichen LE und tödlichen LE darstellte. Darüber hinaus wurden in der Studie die Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UE) untersucht. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erfasst.

II 2.3.3 Differenzierung zwischen Patientenpopulation

Der pU differenzierte in seiner Fragestellung nicht zwischen Patientenpopulationen, für die eine begrenzte Behandlung und Prophylaxe von TVT und LE angezeigt ist und jenen Patienten, für die eine kontinuierliche Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE angezeigt ist.

Eine solche differenzierte Betrachtung der Patientengruppen wird für die vorliegende Nutzenbewertung aber als notwendig angesehen. Dies wird zum einen durch Leitlinien und zum andern aber auch durch die Zulassung gestützt.

In der Leitlinie der europäischen kardiologischen Gesellschaft ESC (European Society of Cardiology) wird zwischen Patienten mit provozierten (transienten oder reversiblen) Risikofaktoren wie chirurgische Eingriffe, Traumata oder Schwangerschaft und solchen mit nicht provozierten (permanenten) Risikofaktoren, für die die oben genannten provozierten Risikofaktoren nicht zutreffen, unterschieden. Diese Unterscheidung kann in unterschiedlichen Behandlungsdauern resultieren [5]. Für Patienten mit transienten oder reversiblen Risikofaktoren wird eine Behandlungsdauer von nicht weniger als 3 Monaten empfohlen. Eine Behandlung darüber hinaus wird hingegen nicht empfohlen, sofern der zugrunde liegende Risikofaktor nicht mehr besteht. Für die Entscheidung, ob über 3 Monate hinausgehend behandelt oder sogar eine undefinierte Behandlungsdauer – wie eine Langzeitprophylaxe – notwendig ist muss zwischen individuellem Risiko des Patienten, erneut eine VTE zu bekommen und gleichzeitig dem Blutungsrisiko abgewogen werden. Bei geringem Blutungsrisiko sollte eine undefinierte Behandlungsdauer in Erwägung gezogen werden [5]. In die Entscheidung zur Behandlungsdauer gehen mehrere patientenindividuelle Kriterien ein – unter anderem die Genese der TVT, Anzahl der abgelaufenen Thrombosen, ggf. auch die Persistenz von Risikofaktoren und die Patientenpräferenz [6]. Die Indikation zur Langzeitprophylaxe, die über „3 bis 6 Monate hinaus gestellt wird“, ist patientenindividuell zu beurteilen [6]. Dies stimmt auch mit der aktuelleren europäischen Leitlinie überein [5]. Auch in der Studie HOKUSAI-VTE wurde auf Basis der Leitlinie des American College of Chest Physicians (ACCP) eine Einteilung der eingeschlossenen Patienten nach vorgesehener Behandlungsdauer vorgenommen [4].

Auch die Zulassung differenziert zwischen den beiden Patientengruppen, was sich ebenfalls letztendlich in unterschiedlichen Behandlungsdauern äußert. Zwar geht auch aus der SmPC hervor, dass die Therapiedauer zur Behandlung der TVT und LE bzw. zur Prophylaxe von rezidivierenden VTE nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens der Behandlung hinsichtlich des Blutungsrisikos individualisiert werden sollte. Dennoch wird unterschieden zwischen Patienten mit transienten Risikofaktoren und daraus folgender kurzer Therapiedauer (mindestens 3 Monate) und Patienten mit permanenten Risikofaktoren oder einer idiopathischen TVT oder LE, für die eine längere Therapiedauer notwendig ist [1].

Insgesamt ist zu erkennen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet von Edoxaban grundsätzlich verschiedene Patientengruppen unterschieden werden und diese Unterscheidung

auf Basis von Kriterien erfolgt, die bereits zu Behandlungsbeginn bekannt sind (zum Beispiel die Genese der TVT oder bisherige Anzahl der abgelaufenen Thrombosen). Dies resultiert in unterschiedlichen angestrebten Behandlungsdauern. Es ist zwar auch richtig, dass die tatsächliche Behandlungsdauer darüber hinaus durch sich im Verlauf der Behandlung ergebende Faktoren wie auftretende Nebenwirkungen, hier das individuelle Blutungsrisiko, bestimmt werden muss. Dies ist für die grundsätzliche Unterscheidung der Patienten zu Behandlungsbeginn nicht entscheidend und gilt für eine Vielzahl von Behandlungen in unterschiedlichen Erkrankungen.

Somit ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zwischen Patientenpopulationen zu differenzieren, für die zu Behandlungsbeginn eine begrenzte Behandlung und Prophylaxe von 3 bis 6 Monaten oder eine kontinuierliche Prophylaxe über 3 bis 6 Monate hinausgehend vorgesehen ist. Aus dieser Differenzierung in 2 Indikationen ergaben sich für die vorliegende Nutzenbewertung 2 Fragestellungen, die sich folgendermaßen unterschieden:

- 1) nach Abschluss der Initial-behandlung von TVT und LE: Behandlung von TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (= begrenzte Behandlungsdauer [3 bis 6 Monate])
- 2) Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (= kontinuierliche Prophylaxe [über 3 bis 6 Monate hinaus])

II 2.3.4 Keine verfügbaren Daten für Fragestellungen 1 und 2

Oben wurde beschrieben, dass die Patienten in der Studie HOKUSAI-VTE mindestens 3 bis maximal 12 Monate behandelt wurden. Vor Randomisierung sollten die behandelnden Ärzte die vorgesehene Behandlungsdauer für jeden Patienten auf Basis einer amerikanischen Leitlinie [4] dokumentieren. Aufgrund des patientenindividuellen klinischen Zustands bestand die Möglichkeit, dass sich tatsächliche Behandlungsdauern von den vorgesehenen unterschieden.

Auf Basis der von den Ärzten vorab abgeschätzten Behandlungsdauern ist davon auszugehen, dass die Studie HOKUSAI-VTE sowohl Patienten umfasste, für die eine begrenzte Behandlung und Prophylaxe als auch Patienten für die eine Langzeitprophylaxe angezeigt war. Bezogen auf die in den Abschnitten II 2.2 und II 2.3.3 definierten Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung wurden in die Studie demnach sowohl Patienten eingeschlossen, die für Fragestellung 1 relevant sind, als auch Patienten, die für Fragestellung 2 relevant sind. Die Gesamtpopulation der Studie HOKUSAI-VTE ist allerdings nicht geeignet, um die beiden Fragestellungen separat zu beantworten. Dafür sind vielmehr jeweils entsprechende Auswertungen derjenigen Patienten in der Studie notwendig, die den einzelnen Fragestellungen zugeordnet werden können. Solche Auswertungen liegen im Dossier aber nicht vor. Aus den Studienunterlagen lässt sich auch kein Faktor ermitteln, der genau eine solche Aufteilung der Patienten in die beiden Fragestellungen ermöglicht. Deshalb wurde für

die vorliegende Nutzenbewertung geprüft, ob es Faktoren gibt, auf deren Basis eine adäquate Annäherung an diese Aufteilung möglich ist.

Auswertungen für die vorliegenden Fragestellungen

Getrennte Auswertung der Patienten nach vorgesehener Behandlungsdauer

In den Studienunterlagen liegen Angaben zu den vorgesehenen Behandlungsdauern für beide Studienarme vor. Aus den Zulassungsunterlagen [7] geht dann, allerdings nur für die Edoxaban-Gruppe, hervor, wie lange die Patienten mit bestimmter vorgesehener Behandlungsdauer tatsächlich behandelt wurden. Für die Warfarin-Gruppe liegen solche Informationen nicht vor, was für eine vergleichende Betrachtung allerdings notwendig wäre.

Tabelle 7 zeigt zunächst die vorgesehenen Behandlungsdauern der Patienten.

Tabelle 7: Angaben zur vorgesehenen Behandlungsdauer – RCT, direkter Vergleich:
Edoxaban vs. Warfarin

Studie	Edoxaban N = 4118 n (%)	Warfarin N = 4122 n (%)
HOKUSAI-VTE		
Vorgesehene Behandlungsdauer		
3 Monate	221 (5,4)	245 (5,9)
6 Monate	1555 (37,8)	1502 (36,4)
12 Monate	2339 (56,8)	2371 (57,5)
n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

In beiden Gruppen war für etwas mehr als die Hälfte der Patienten eine Behandlungsdauer von 12 Monaten vorgesehen. Für nur wenige Patienten wurde von einer 3-monatigen Behandlungsdauer ausgegangen und für etwas mehr als ein Drittel von einer 6-monatigen Behandlungsdauer.

Tabelle 8 zeigt für Patienten der Edoxaban-Gruppe, für wie viele Patienten die Behandlungsdauer der vorgesehenen Behandlungsdauer entsprach, länger oder kürzer war.

Tabelle 8: Angaben zur tatsächlichen Behandlungsdauer bezogen auf die vorgesehene Behandlungsdauer – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin (Edoxaban-Gruppe)

Studie Tatsächliche Behandlungsdauer	Vorgesehene Behandlungsdauer 3 Monate N = 221	Vorgesehene Behandlungsdauer 6 Monate N = 1555	Vorgesehene Behandlungsdauer 12 Monate N = 339
HOKUSAI-VTE			
MW (SD) [Tage]	136,0 (98,97)	207,5 (91,37)	292,7 (106,35)
Median [Tage]	93,0	182,0	357,0
	n (%)	n (%)	n (%)
≤ 3 Monate	123 (55,7)	145 (9,3)	214 (9,1)
> 3 bis ≤ 6 Monate	54 (24,4)	816 (52,5)	206 (8,8)
> 6 Monate	44 (19,9)	594 (38,2)	1919 (81,2)
≥ 12 Monate	22 (10,0)	280 (18,0)	1359 (58,1)
n: Anzahl Patienten in Kategorie; MW: Mittelwert; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus			

Insgesamt zeigte sich, dass es zwischen den vorgesehenen Behandlungsdauern und den tatsächlichen Behandlungsdauern mehr oder weniger große Abweichungen gab. Um einschätzen zu können, wie groß die Abweichungen tatsächlich waren, liegen unzureichende Informationen vor. Zum Beispiel bleibt unklar, wie viele Patienten im Zeitraum von 3 bis ≤ 6 Monate eher 3 oder eher 6 Monate behandelt wurden.

Wie bereits oben beschrieben, wäre für die vorliegende Nutzenbewertung notwendig gewesen, Patienten so auszuwerten, dass sie den einzelnen Fragestellungen hätten zugeordnet werden können. Da sich die Fragestellungen danach unterscheiden, ob Patienten eine Langzeitprophylaxe benötigen oder nicht, schienen für die vorliegende Nutzenbewertung Auswertungen gemäß vorgesehener Behandlungsdauern – trotz der oben beschriebenen Abweichungen – als geeignete Annäherung für adäquate Auswertungen. So beruhen die vorgesehenen Behandlungsdauern auf leitlinienbasierten Einschätzungen der Ärzte und spiegeln daher die Indikation zur Behandlungsdauer innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets wieder. Ergebnisse, getrennt ausgewertet nach tatsächlichen Behandlungsdauern sind ungeeignet, da diese Behandlungsdauern zu Studienbeginn unbekannt sind und bereits durch die Studienmedikation beeinflusst sein können.

Für die Nutzenbewertung relevante Auswertungen sollten daher auf getrennten Auswertungen für vorgesehene Behandlungsdauern von 3, 6 und 12 Monaten sowie auf einer sinnvollen Zusammenfassung entsprechend der Fragestellungen 1 und 2 beruhen.

Im Dossier liegen keine Auswertungen getrennt nach vorgesehener Behandlung vor. Aus den Zulassungsunterlagen gehen Informationen zur Charakterisierung der Population der Edoxaban-Gruppe getrennt nach vorgesehener Behandlung hervor (siehe II Anhang A). Für

die Warfarin-Gruppe gibt es solche Daten allerdings nicht, die aber ebenfalls notwendig wären.

Potenziell geeignete Analysen, die nicht direkt auf vorgesehenen Behandlungsdauern beruhen

Patienten mit transienten Risikofaktoren erhalten eher eine begrenzte Behandlungsdauer als Patienten mit anderen Risikofaktoren [6,8]. Somit hätten möglicherweise auch getrennte Analysen zu Patienten mit transienten Risikofaktoren und Patienten mit anderen Risikofaktoren für die Nutzenbewertung geeignet sein können. Solche Analysen liegen im Dossier auch in Form von Subgruppenanalysen vor. Allerdings stellte sich auf Basis der für die Edoxaban-Gruppe vorliegenden Basischarakteristika getrennt nach vorgesehener Behandlung heraus, dass eine Aufteilung der Risikofaktoren in transient und andere keine gute Annäherung einer Aufteilung der Patienten in die Fragestellungen 1 und 2 darstellt. So lagen die Patientenanteile (eigene Berechnung auf Basis von Tabelle 17 in II Anhang A) 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.

Die Auswertungen des pU nach Risikofaktoren bei Studienbeginn im Rahmen seiner Subgruppenanalysen wurden für die Nutzenbewertung daher nicht als geeignet erachtet.

Insgesamt liegen keine geeigneten Auswertungen für die relevanten Fragestellungen der Nutzenbewertung vor.

Weiteres Vorgehen für die Nutzenbewertung

Wie oben beschrieben liegen im Dossier keine geeigneten Analysen der Studie HOKUSAI-VTE zur separaten Beantwortung der Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung vor. Dennoch ist zu beachten, dass in die Studie ausschließlich Patienten eingeschlossen wurden, die einer der beiden Fragestellungen zuzuordnen sind – zumindest gibt es keine Hinweise, dass dem nicht so wäre. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie HOKUSAI-VTE ergänzend dargestellt.

II 2.3.5 Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie HOKUSAI-VTE

Charakterisierung der Gesamtpopulation der Studie HOKUSAI-VTE

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Gesamtpopulation der Studie HOKUSAI-VTE.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)

Studie Charakteristika Kategorie	Edoxaban N = 4118	Warfarin N = 4122
HOKUSAI-VTE		
Alter [Jahre], MW (SD)	56 (16)	56 (16)
Geschlecht [w / m], %	43 / 57	43 / 57
Indexereignis ^a , n (%)		
LE	1671 (40,6)	1679 (40,7)
mit TVT	611 (14,8)	560 (13,6)
ohne TVT	1060 (25,7)	1119 (27,1)
nur TVT	2447 (59,4)	2443 (59,3)
anatomisches Ausmaß des Indexereignisses, n (%)		
LE	1550 (37,6 ^b)	1583 (38,4 ^b)
limitiert	128 (8,3)	123 (7,8)
intermediär	679 (43,8)	682 (43,1)
extensiv	743 (47,9)	778 (49,1)
TVT	2433 (59,1 ^b)	2418 (58,7 ^b)
limitiert	603 (24,8)	596 (24,6)
intermediär	795 (32,7)	773 (32,0)
extensiv	1035 (42,5)	1049 (43,4)
Risikofaktoren		
transient	1132 (27,5)	1140 (27,7)
alle anderen	2986 (72,5)	2982 (72,3)
vorausgegangene VKA-Therapie, n (%)		
Ja	334 (8,1)	385 (9,3)
Nein	3784 (91,9)	3737 (90,7)
Kreatinin-Clearance [ml/min], MW (SD)	105,2 (40,4) ^c	104,9 (40,2) ^c
Körpergewicht [kg], MW (SD)	81,8 (19,5)	82,2 (20,1)
Region, n (%)		
Westeuropa	680 (16,5)	679 (16,5)
Südeuropa ^d	586 (14,2)	590 (14,3)
Zentraleuropa	468 (11,4)	464 (11,3)
Osteuropa	483 (11,7)	485 (11,8)
nordische Länder	174 (4,2)	180 (4,4)
China / Japan	349 (8,5)	344 (8,3)
andere asiatische Länder	501 (12,2)	503 (12,2)
Australien / Neuseeland	145 (3,5)	145 (3,5)
Südafrika / Südamerika	316 (7,7)	312 (7,6)
USA / Kanada	416 (10,1)	420 (10,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung) (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Edoxaban N = 4118	Warfarin N = 4122
HOKUSAI-VTE		
Ethnie, n (%)		
Kaukasier	2867 (69,6)	2895 (70,2)
Schwarze	156 (3,8)	144 (3,5)
Asiaten	866 (21,0)	861 (20,9)
andere	220 (5,3)	211 (5,1)
keine Angaben	9 (0,2) ^b	7 (0,2) ^b
Studienabbrecher, n (%) ^c	181 (4,4)	167 (4,1)
Therapieabbrecher, n (%)	695 (16,9)	718 (17,4)
a: Widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten mit Indexereignis LE oder TVT an verschiedenen Stellen im Studienbericht, die durch die Darstellung für unterschiedliche Populationen (ITT für Anzahl der Patienten mit Indexereignis LE oder TVT bzw. mITT für die Aufteilung LE mit / ohne TVT und die Kategorien zum anatomischen Ausmaß des Indexereignisses) nicht zu erklären sind. b: eigene Berechnung c: fehlende Angaben für 237 Patienten im Edoxaban-Arm und 251 Patienten im Warfarin-Arm d: inklusive Frankreich, Israel, Türkei e: Patienten, die die individuell geplante Studiendauer (3, 6 oder 12 Monate) nicht abgeschlossen haben ITT: intention to treat; LE: Lungenembolie; mITT: modifizierte Intention-to-treat-Population (alle randomisierten und behandelten Patienten); MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TVT: tiefe Venenthrombose; w: weiblich; VKA: Vitamin-K-Antagonist; vs.: versus		

Die Charakteristika der in die Studie HOKUSAI-VTE eingeschlossenen Patienten waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Patienten waren im Mittel 56 Jahre alt. Es wurden etwas mehr Männer als Frauen eingeschlossen. Ungefähr 60 % der Studienpopulation wies als Indexereignis ausschließlich eine TVT auf und ca. 40 % eine LE (mit oder ohne TVT). Der Schweregrad (gemessen über das jeweilige anatomische Ausmaß) der meisten Patienten mit einer TVT war intermediär oder extensiv (ca. 75 %). Auch für die Patienten mit einer LE war der Schweregrad hauptsächlich intermediär oder extensiv aber mit einem höheren Anteil (ca. 90 %). Etwa 28 % der Studienpopulation bestand zu Studienbeginn aus Patienten mit ausschließlich transienten Risikofaktoren wie Trauma, Operation, Immobilisierung, Östrogentherapie, etc. Eine der Studie vorausgegangene VKA-Therapie hatten nur knapp 9 % der Patienten erhalten. Das mittlere Körpergewicht lag bei ca. 82 kg, die Kreatinin-Clearance im Mittel bei 105 ml/min. Die Patienten waren zumeist Kaukasier (70 %). Die Herkunft der Patienten lag hauptsächlich in Westeuropa (17 %), Südeuropa (14 %) und anderen asiatischen Ländern 12 % (ohne China und Japan).

Die Rate der Studienabbrecher lag in beiden Studienarmen bei ca. 4 %, die der Therapieabbrecher bei 17 %.

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patienten, Studiendauer sowie die Zeit, in der die Patienten innerhalb der Studiendauer mit Edoxaban oder Warfarin behandelt wurden.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)

Studie Dauer Studienphase	Edoxaban N = 4118	Warfarin N = 4122
HOKUSAI-VTE		
Behandlungsdauer [Tage] ^a		
Median [Min; Max]	267,0 [k. A.]	266,0 [k. A.]
Mittelwert (SD)	251,9 (112,04)	250,3 (113,01)
Patienten mit unterschiedlicher Behandlungsdauer, n (%)		
≤ 3 Monate	485 (11,8)	528 (12,8)
< 3 Monate	353 (8,6)	360 (8,7)
3 Monate	132 (3,2)	168 (4,1)
3–6 Monate	1076 (26,1)	1084 (26,3)
> 3 bis < 6 Monate	228 (5,5)	237 (5,7)
6 Monate	848 (20,6)	847 (20,5)
> 6 Monate	2557 (62,1)	2510 (60,9)
> 6 bis < 12 Monate	896 (21,8)	851 (20,6)
≥ 12 Monate	1661 (40,3)	1659 (40,2)
Dauer der Exposition zur Studienbehandlung [Tage] ^b		
Median [Min; Max]	265,0 [k. A.]	261,0 [k. A.]
Mittelwert (SD)	250,3 (111,75)	248,4 (112,61)
Studiendauer [Tage]		
Median [Min; Max]	374,0 [2; 780]	373,0 [2; 841]
Mittelwert (SD)	354,0 (73,10)	354,2 (72,45)
Patienten, die die Therapie mindestens einmal unterbrochen haben ^c , n (%)	373 (9,1)	443 (10,7)
a: gesamte Dauer der Behandlung, inklusive Unterbrechung der Studienmedikation b: tatsächliche Behandlungsdauer, exklusive Unterbrechungen c: Als Unterbrechung der Therapie wurde eine Nichteinnahme der Studienmedikation von ≥ 3 Tagen gewertet. k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die Behandlungsdauer und die Zahl der Tage unter Exposition mit Edoxaban oder Warfarin unterschieden sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht wesentlich. Während der Teilnahme an der Studie war es möglich, die Behandlung mit der Studienmedikation abzusetzen und später wieder aufzunehmen. Dies betraf ca. 9 % der Patienten der Edoxaban-

Gruppe und ca. 11 % der Warfarin-Gruppe. Auch hinsichtlich der medianen Beobachtungsdauer zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie HOKUSAI-VTE

Tabelle 11 fasst die Ergebnisse zur Gesamtpopulation zum Vergleich von Edoxaban und Warfarin zur Behandlung von TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Auswahl der Endpunkte ist in Abschnitt II 2.6.2.4.3 beschrieben. Der pU nutzte für die meisten von ihm eingeschlossenen Endpunkte als Effektmaß das Hazard Ratio (HR). Für UE, außer für Blutungsereignisse, verwendete der pU die Effektmaße relatives Risiko (RR), Odds Ratios (OR) und absolute Risikoreduktion (ARR) als Effektschätzer. Die Kaplan-Meier-Kurven zu Endpunkten, für die das HR herangezogen wurde, sind in II Anhang B.

Tabelle 11: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin
(Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)

Studie	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin
Endpunktkategorie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert
Endpunkt					
HOKUSAI-VTE					
Mortalität					
Gesamtmortalität	4143	138 (3,3)	4149	130 (3,1)	1,06 [0,84; 1,35]; 0,629
Morbidität					
VTE-Rezidiv (symptomatische TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)	4143	132 (3,2)	4149	146 (3,5)	0,90 [0,72; 1,14]; 0,402
LE ± symptomatische TVT	4143	78 (1,9)	4149	85 (2,1)	0,92 [0,68; 1,25]; 0,584
symptomatische TVT ^b	4143	62 (1,5)	4149	71 (1,7)	0,87 [0,62; 1,23]; 0,439
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen	4118	405 (9,8)	4122	461 (11,2)	0,87 [0,76; 0,99]; 0,039
größere Blutungen	4118	75 (1,8)	4122	79 (1,9)	0,95 [0,69; 1,31]; 0,755
klinisch relevante nicht größere Blutungen	4118	344 (8,4)	4122	400 (9,7)	0,85 [0,74; 0,98]; 0,026
UE	4118	2951 (71,7)	4122	3041 (73,8)	-
SUE	4118	654 (15,9)	4122	678 (16,5)	RR: 0,97 [0,88; 1,07]; 0,485
Abbruch wegen UE	4118	195 (4,7)	4122	185 (4,5)	RR: 1,06 [0,87; 1,28]; 0,593
Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen					
symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutungen, Gesamtmortalität	4143	284 (6,9)	4149	283 (6,8)	1,00 [0,85; 1,18]; 0,969
a: sofern nicht anders angegeben b: Der pU gibt an, dass keine tödlichen TVT aufgetreten sind. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LE: Lungenembolie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVT: tiefe Venenthrombose; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; VTE: venöse Thromboembolie					

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich für die Gesamtpopulation der Studie HOKUSAI-VTE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Edoxaban und Warfarin.

Morbidität

VTE-Rezidiv (symptomatische TVT, tödliche oder nicht tödliche LE) sowie Einzelkomponenten

Für den kombinierten Endpunkt VTE-Rezidiv sowie für dessen Einzelkomponenten zeigte sich für die Gesamtpopulation der Studie HOKUSAI-VTE jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Edoxaban und Warfarin.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie HOKUSAI-VTE nicht untersucht.

Nebenwirkungen

Größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen

Für den Endpunkt größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen zeigte sich für die Gesamtpopulation der Studie HOKUSAI-VTE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban im Vergleich mit Warfarin.

Größere Blutungen

Für den Endpunkt größere Blutungen zeigte sich für die Gesamtpopulation der Studie HOKUSAI-VTE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Edoxaban und Warfarin.

Klinisch relevante nicht größere Blutungen

Für den Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutungen zeigte sich für die Gesamtpopulation der Studie HOKUSAI-VTE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban im Vergleich mit Warfarin.

SUE und Abbruch wegen UE

Sowohl für den Endpunkt SUE als auch für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich für die Gesamtpopulation der Studie HOKUSAI-VTE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Edoxaban und Warfarin.

Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen

Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutungen, Gesamtmortalität

Für den kombinierten Endpunkt aus VTE-Rezidiv, größeren 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.

Zusammenfassung

Für die Gesamtpopulation zeigte sich für den Endpunkt größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die meisten Ereignisse dieses Endpunkts bestanden aus Ereignissen des

Endpunkts klinisch relevante nicht größere Blutungen, für den ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu sehen war. Der Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutungen ist der Zielgrößenkategorie nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome und Nebenwirkungen zuzuordnen. Für beide Endpunkte zeigte sich aufgrund der oberen Konfidenzintervallgrenzen von 0,99 bzw. 0,98 nur eine geringfügige Effektstärke. Deshalb wäre für Edoxaban ein Zusatznutzen nicht belegt, selbst wenn die Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung herangezogen werden würde.

II 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In Modul 4 A liegen weder für die Fragestellung 1 noch für die Fragestellung 2 geeignete Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von Edoxaban zur Behandlung von TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen vor; ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

II 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Es liegen weder für die Fragestellung 1 noch für die Fragestellung 2 geeignete Auswertungen der Patienten der Studie HOKUSAI-VTE für die Nutzenbewertung vor.

Der Zusatznutzen von Edoxaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen ist für keine der relevanten Populationen belegt. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutischer Zusatznutzen ableiten lässt.

Tabelle 12 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Edoxaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 12: Edoxaban – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Nach Abschluss der Initialbehandlung ^b von TVT und LE: Behandlung von TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen ^c	VKA (Warfarin)	Zusatznutzen nicht belegt
Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen ^d	VKA (Warfarin)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Edoxaban ist empfohlen nach initialer Anwendung eines parenteralen Antikoagulanz, das über mindestens 5 Tage gegeben wurde [1]. c: begrenzte Behandlung und Prophylaxe (3 bis 6 Monate) d: kontinuierliche Prophylaxe (über 3 bis 6 Monate hinaus) LE: Lungenembolie; TVT: tiefe Venenthrombose; VKA: Vitamin-K-Antagonist		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitete.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

II 2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

II 2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU hat zur Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTE) nach initial eingeleiteter parenteraler Antikoagulation als zweckmäßige Vergleichstherapie VKA benannt. Dies entspricht der Festlegung des G-BA. Eine Auswahl eines bestimmten VKA durch den pU erfolgte in Modul 3 B, Abschnitt 3.1 nicht. Aus Modul 4 B des Dossiers geht jedoch hervor, dass der pU Warfarin wählte.

Dem pU wurde für die vorliegende Nutzenbewertung gefolgt.

II 2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 B)

II 2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU war die Bewertung des Zusatznutzens von Edoxaban im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie VKA (Warfarin) für die Behandlung von VTE einschließlich TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. Die Bewertung sollte dabei auf Basis direkt vergleichender RCT durchgeführt werden.

Die Fragestellung des pU wurde für die vorliegende Nutzenbewertung ergänzt und den Einschlusskriterien des pU nur teilweise gefolgt. Die Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

Fragestellung

Der pU differenzierte in seiner Fragestellung nicht zwischen Patientenpopulationen, für die eine begrenzte Behandlung und Prophylaxe von TVT und LE angezeigt ist und jenen Patienten, für die eine kontinuierliche Prophylaxe (im vorliegenden Bericht als Langzeitprophylaxe benannt) von rezidivierenden TVT und LE angezeigt ist.

Eine solche differenzierte Betrachtung der Patientengruppen wird für die vorliegende Nutzenbewertung aber als notwendig angesehen. Für eine detaillierte Beschreibung siehe Abschnitt II 2.3.3.

Einschlusskriterien***Patientenpopulation***

Der pU unterschied gemäß seiner Fragestellung bei der Definition seiner Einschlusskriterien nicht zwischen Patienten, für die aufgrund ihres individuellem VTE-Rezidiv- und Blutungsrisikos eine begrenzte Behandlung und Prophylaxe oder eine Langzeitprophylaxe angezeigt ist. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde zwischen diesen Patienten unterschieden.

Vergleichstherapie

Für Warfarin erwähnte der pU nicht, dass die Anwendung zulassungsgemäß erfolgen sollte, schloss allerdings auch keine Studie mit nicht zulassungskonformer Gabe eines VKA ein.

Endpunkte

Eine detaillierte Erläuterung zu patientenrelevanten Endpunkten ist in Abschnitt II 2.6.2.4.3 zu finden.

Studiendauer

Der pU definierte für seine Fragestellung eine Mindeststudiendauer von 3 Monaten. Dieser Festlegung wurde für die vorliegende Nutzenbewertung für Fragestellung 1 gefolgt. Für die Langzeitprophylaxe (Fragestellung 2) wurde eine entsprechend längere Mindeststudiendauer von 12 Monaten angenommen. Diese Abweichung vom pU hatte auf die Nutzenbewertung aber keine Auswirkung, da der pU eine Studie mit einer Dauer von 12 Monaten einschloss.

II 2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Edoxaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet keine geeigneten Daten vorliegen, wurde keine Bewertung der Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse vorgenommen.

II 2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

II 2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Die Überprüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

II 2.6.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der pU hat eine RCT in seine Bewertung eingeschlossen. Es handelt sich dabei um die Studie HOKUSAI-VTE. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit akuter, symptomatischer proximaler TVT und / oder symptomatischer LE, die eine Antikoagulationstherapie benötigten. Der pU schloss diese Studie für seine Fragestellung ein.

Die vom pU eingeschlossene Studie war für die vorliegende Nutzenbewertung prinzipiell relevant, allerdings lieferte der pU keine getrennten Auswertungen für die in Abschnitt II 2.2 formulierten Fragestellungen, die sich einerseits auf Patienten mit Indikation für eine begrenzte Behandlung und Prophylaxe und andererseits auf Patienten mit Indikation für eine Langzeitprophylaxe beziehen. Es liegen daher weder geeignete Daten für den Studienpool zur Fragestellung 1 noch für den Studienpool zur Fragestellung 2 vor.

II 2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Obwohl keine geeigneten Auswertungen der Studie HOKUSAI-VTE für die beiden in Abschnitt II 2.3.3 definierten Fragestellungen vorliegen, aber die Studie Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet einschloss und daher prinzipiell relevant ist, werden nachfolgend Studiendesign und Population sowie die vom pU betrachteten Endpunkte auf Basis der Gesamtpopulation kommentiert.

II 2.6.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen Studie HOKUSAI-VTE Studie befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Das Studiendesign und die Gesamtpopulation der Studie HOKUSAI-VTE waren hinreichend beschrieben. Allerdings fehlten Informationen zu Patientenpopulationen, die der Fragestellung 1 und Fragestellung 2 zugeordnet werden könnten. Aufgrund der von den Ärzten vorab eingeschätzten Behandlungsdauern wurde für die vorliegende Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass die Studie HOKUSAI-VTE sowohl Patienten einschloss, für die eine begrenzte Behandlung und Prophylaxe als auch Patienten, für die eine Langzeitprophylaxe indiziert war und die Studie somit relevante Daten jeweils für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung enthält. Eine ausführliche Einschätzung der Daten findet sich in Abschnitt II 2.3.4.

In die Studie HOKUSAI-VTE wurden ausschließlich erwachsene Patienten mit akuter, symptomatisch proximaler TVT und / oder symptomatischer LE eingeschlossen, Patienten mit asymptomatischer VTE sowie Patienten mit distaler TVT waren ausgeschlossen.

Die Tagesdosis von Edoxaban wurde bei Vorliegen bestimmter, vordefinierter Kriterien halbiert, d. h. auf 30 mg reduziert. Dieses Vorgehen entspricht den Anforderungen der Zulassung, jedoch sind die in der Studie hierzu formulierten Kriterien nicht exakt deckungsgleich mit jenen in der Zulassung. Die Unterschiede betrafen die Medikamente, bei deren gleichzeitiger Verabreichung die Edoxaban-Dosis zu reduzieren ist. Durch die Zulassung muss bei gleichzeitiger Gabe der folgenden P-gp-Inhibitoren die Edoxaban-Dosis halbiert werden: Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin und Ketoconazol. In der Studie sollte allerdings auch während der Verabreichung der P-gp-Inhibitoren Verapamil, Chinidin, Azithromycin, Clarithromycin oder Itraconazol die Edoxaban-Dosis halbiert werden. Insgesamt hatten ca. 11 % der Patienten P-gp-Inhibitoren eingenommen, darunter auch Patienten, deren Edoxaban-Dosis zu Recht halbiert worden war. Somit muss die Anzahl der Patienten, die P-gp-Inhibitoren einnahmen und bei denen die Edoxaban-Dosis entgegen der Zulassung reduziert wurde, unter 11 % liegen. Die nicht zulassungsgemäße Dosisreduktion war somit für die Auswertung der Gesamtpopulation unkritisch. Für die Einschätzung der Relevanz der Studie wären Angaben zu den für die Fragestellungen relevanten Populationen

notwendig. Die anderen Kriterien der Studie zur Dosisreduktion (Körpergewicht und Kreatinin-Clearance) stimmten mit der Zulassung von Edoxaban überein.

Aus dem Studienbericht geht hervor, dass bei etwa 40 % der Patienten im Verlauf der Studie andere Antikoagulanzen während der Behandlungsphase verabreicht wurden (siehe II Anhang E). Da nur weniger als 0,1 % der Patienten der Gesamtpopulation als Protokollverletzer aufgrund der begleitenden Einnahme verbotener Wirkstoffe im Studienbericht angeführt werden, und die Einnahme anderer Antikoagulanzen als der Studienmedikation während der Behandlung im Studienprotokoll explizit ausgeschlossen war, wurde davon ausgegangen, dass diese Behandlungen während zeitweiliger Unterbrechungen der Studienmedikation oder nach permanentem Beenden dieser verabreicht wurden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU ging von einer insgesamt guten Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie HOKUSAI-VTE auf den deutschen Versorgungskontext aus. Dies machte er fest an den Patientencharakteristika Alter, Geschlecht und Herkunft. Für das Alter verwies der pU darauf, dass die Inzidenzrate ab einem Alter von etwa 45 Jahren exponentiell zunähme und zitierte dabei [9-12]. Beim Geschlecht gehe man laut pU größtenteils davon aus, dass Frauen und Männer gleichermaßen betroffen seien. Der pU hielt die Studie HOKUSAI-VTE in ihrer Altersstruktur, Geschlechterverteilung mit den oben genannten Angaben für vergleichbar. Insgesamt seien in der Studie ca. 70 % Kaukasier eingeschlossen worden. Darüber hinaus bezog der pU sich auf die medizinische Vorgeschichte der Patienten, dem Start der VKA-Behandlung bereits in der Initialphase der Behandlung und dass in der Studie Patienten mit bis zu schweren Nierenfunktionseinschränkungen eingeschlossen wurden.

Die Angaben in den vom pU zitierten Arbeiten machten Altersangaben zwischen 40 und 60 Jahren, d. h. waren nicht ganz einheitlich. Im Großen und Ganzen scheint die Angabe des pU dem aber nicht zu widersprechen. Die Annahme des pU zur Geschlechterverteilung kann aus 2 aktuelleren Arbeiten, die er nannte, nachvollzogen werden [13,14].

Der pU äußerte sich nicht dazu, dass ausschließlich Patienten mit symptomatischer TVT in die Studie eingeschlossen wurden. Die Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) stellt die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie HOKUSAI-VTE auf Patienten asymptomatischer TVT infrage [15]. Der pU äußerte sich auch nicht dazu, dass die Studie ausschließlich Patienten mit proximaler TVT einschloss. Diehm 2012 beschreiben, dass ca. 88 % der Patienten eine proximale TVT aufweisen und 12 % eine distale TVT [10].

Der pU hat in seiner Bewertung nicht zwischen den 2 Fragestellungen unterschieden, die sich im vorliegenden Anwendungsgebiet aus den verschiedenen Patientenpopulationen ergeben und in unterschiedlich langen Behandlungs- bzw. Prophylaxedauern resultieren. Der pU hat die Gesamtpopulation der Studie HOKUSAI-VTE ausgewertet, die Patienten beider Indikationen umfasst (siehe Abschnitt II 2.3.4). Der pU äußerte sich nicht zur Übertragbarkeit

der Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Patientenpopulationen der Fragestellung 1 und 2. In der vorliegenden Dossierbewertung wurde nicht von einer Übertragbarkeit ausgegangen, da sowohl die Zulassung als auch nationale und internationale Leitlinien darin unterscheiden, für welche Patienten eine begrenzte oder unbegrenzte Behandlungs- bzw. Prophylaxedauer vorgesehen ist.

II 2.6.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 B (Anhang 4-E).

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Edoxaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet keine geeigneten Daten vorliegen, wurde keine Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

II 2.6.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Für die ergänzende Darstellung der Ergebnisse der Gesamtpopulation in Abschnitt II 2.4 wurden folgende Endpunkte ein- bzw. ausgeschlossen.

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen
- Kardiovaskuläre Mortalität: nicht eingeschlossen
- VTE-bedingte Mortalität: nicht eingeschlossen
- Tödliche Blutung: nicht eingeschlossen

Die Endpunkte kardiovaskuläre Mortalität und VTE-bedingte Mortalität bilden jeweils Teilaspekte der Gesamtmortalität ab. Der Endpunkt tödliche Blutung bildet sowohl einen Teilaspekt der Gesamtmortalität als auch des Endpunkts größere Blutung (siehe unten) ab. Die 3 Endpunkte werden daher jeweils entweder über den Endpunkt Gesamtmortalität oder größere Blutung ausreichend berücksichtigt und wurden nicht in die vorliegende Bewertung eingeschlossen.

Morbidität

- VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE): eingeschlossen
 - LE ± symptomatische TVT: eingeschlossen
 - Symptomatische TVT: eingeschlossen

Der Endpunkt VTE-Rezidiv umfasst sowohl tödliche als auch nicht tödliche LE. Er umfasst ausschließlich symptomatische TVT, aber nicht auch tödliche TVT, was für die Nutzenbewertung aber relevant wäre. Der pU postuliert in Abschnitt 4.2.5.2 (Modul 4 B), dass keine tödlichen TVT aufgetreten seien.

- Nicht tödlicher Schlaganfall: nicht eingeschlossen
- Nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis (SEE): nicht eingeschlossen
- Nicht tödlicher Myokardinfarkt: nicht eingeschlossen
- Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität: nicht eingeschlossen
- Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis: nicht eingeschlossen

Die Endpunkte nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödliches SEE und nicht tödlicher Myokardinfarkt wurden nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da die ausschließlich nicht tödlichen Ereignisse die Endpunkte nicht angemessen abbilden. In der Studie wurden sie nicht als eigenständige Endpunkte erhoben, sondern im Rahmen der Erhebung der UE. Der pU schloss im Dossier die zu den Endpunkten gehörenden Ereignisse in seiner UE-Auswertung aus, um Doppelzählungen zu vermeiden. Da die oben genannten Endpunkte in der vorliegenden Herangehensweise aus den benannten Gründen nicht einzeln betrachtet wurden, wären sie in eine UE-Auswertung einzubeziehen. Insbesondere für die in der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen bliebe sonst unklar, wie sich die aufgetretenen Ereignisse auf die relevanten Populationen verteilen und dabei wiederum wie viele dieser Ereignisse den Endpunkten SUE oder Abbruch wegen UE zuzuordnen sind:

- Nicht tödlicher Schlaganfall: 27/4143 (0,7 %) vs. 35/4149 (0,8 %);
- Nicht tödliches SEE: 6/4143 (0,2 %) vs. 3/4149 (0,1 %);
- Nicht tödlicher Myokardinfarkt: 21/4143 (0,5 %) vs. 19/4149 (0,5 %).

Der kombinierte Endpunkt symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität und der Endpunkt schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis, der die Komponenten nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödliches SEE, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder kardiovaskuläre Mortalität umfasst, wurden nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. So fassen sie die voran genannten Endpunkte in unterschiedlichen Kombinationen zusammen. Allerdings stand mit dem weiter unten aufgeführten kombinierten Endpunkt, der die Komponenten symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung oder Gesamtmortalität umfasst, ein Endpunkt zur Verfügung, der die patientenrelevanten Einzelendpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet umfassender abbildet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist grundsätzlich ein patientenrelevanter Endpunkt. Er wurde in der Studie HOKUSAI-VTE nicht untersucht.

Nebenwirkungen

- Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung: eingeschlossen
- Größere Blutung: eingeschlossen
- Klinisch relevante nicht größere Blutung: eingeschlossen
- Intrakranielle größere Blutung: nicht eingeschlossen
- Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal): nicht eingeschlossen
- Größere gastrointestinale bzw. nicht gastrointestinale Blutung: nicht eingeschlossen
- Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung bzw. nicht gastrointestinale Blutung: nicht eingeschlossen
- Jegliche Blutung: nicht eingeschlossen

Die Endpunkte intrakranielle Blutung, extrakranielle Blutung und jegliche Blutung wurden nicht gesondert in der Nutzenbewertung betrachtet, da sie durch die anderen Endpunkte zu Blutungen als ausreichend abgebildet erachtet wurden. Zudem haben intrakranielle und extrakranielle Blutung im vorliegenden Anwendungsgebiet, anders als im Anwendungsgebiet des Bewertungsmoduls I, keine größere Bedeutung als andere Blutungslokalisationen.

Für die Endpunkte zu gastrointestinalen Blutungen hat der pU auf eine systematische Übersichtsarbeit von Holster 2013 hingewiesen, in der das Risiko für gastrointestinale Blutungen unter neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) im Vergleich mit Standardtherapien untersucht wurde [16]. Demzufolge bestehe laut pU für die Therapien mit NOAK ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen, sodass er diese als spezifischen Endpunkt einschloss.

Zwar ergibt die Meta-Analyse von Holster 2013 für gastrointestinale Blutungen ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten der NOAK, die Ergebnisse sind allerdings recht heterogen. Die Meta-Analyse umfasste nicht nur Studien zu verschiedenen Wirkstoffen, sondern auch zu mehreren Indikationen. Die Meta-Analyse schloss darunter 2 Studien für das vorliegende Anwendungsgebiet ein, allerdings untersuchte keine der Studien Edoxaban. Die beiden Einzelstudien zeigten jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis, die Zusammenfassung beider Studien zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten der NOAK. Die Endpunkte zu gastrointestinale Blutungen wurden daher nicht gesondert betrachtet.

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wurde nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wurde lediglich ergänzend dargestellt.

- SUE: eingeschlossen
- Therapieabbruch wegen UE: eingeschlossen

Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen liegen Auswertungen vor, aus denen Ereignisse zu bereits einzeln berücksichtigten Endpunkten ausgeschlossen wurden, wie zum Beispiel nicht tödliche Schlaganfälle (siehe oben). Das ist nachvollziehbar. Dennoch wurden die Ergebnisse zur Auswertung einschließlich aller Ereignisse, die durch den pU bereits einzeln ausgewertet wurden, ergänzend in II Anhang C dargestellt.

- UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) sowie adjudizierte Blutungsereignisse nach SmPC: nicht eingeschlossen

Der pU hat eine Reihe von spezifischen UE eingeschlossen, die er über verschiedene Wege identifiziert hat. Darunter fallen UE, die er aus Tabelle 3 der SmPC entnommen hat und einzelne PT, deren Auswahl er nicht näher beschrieben hat. Darüber hinaus hat er alle UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE eingeschlossen, die auf Basis von SOC oder PT in einer bestimmten Häufigkeit in einem der Behandlungsarme auftraten und statistisch signifikante Unterschiede aufwiesen. Als Häufigkeiten definierte er für UE $\geq 5\%$ und für SUE sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE $\geq 1\%$.

Es war ausschließlich letzteres Vorgehen im Wesentlichen nachvollziehbar. Abweichend vom pU wurden nur für die Abbrüche wegen UE eine andere Häufigkeit zur Identifizierungen von Ereignissen gewählt ($\geq 0,1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm). Ebenfalls abweichend vom pU wurden alle SOC und PT zu UE, SUE und Abbrüchen aufgrund UE mit den oben genannten Häufigkeiten unabhängig von statistisch signifikanten Gruppenunterschieden dargestellt (siehe II Anhang D). Für die Betrachtung spezifischer UEs wäre Voraussetzung, dass es sich um ein patientenrelevantes Ereignis handelt und, dass sich neben der statistischen Signifikanz, auffällige Unterschiede zeigten. Diese Voraussetzungen waren für keines der Ereignisse erfüllt, sodass außer den oben genannten Blutungsendpunkten keine spezifischen UE eingeschlossen wurden.

Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen

- Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung oder Gesamtmortalität: eingeschlossen

Kommentare zu Ergebnissen

Der pU beschrieb in Abschnitt 4.2.5.2 die statistische Methodik zur Auswertung von dichotomen und Überlebenszeit-Endpunkten. Für Überlebenszeit-Endpunkte verwendete der pU als Effektmaß das HR basierend auf einem adjustierten Cox-Regressionsmodell, für dichotome Endpunkte berechnete er die Effektmaße RR, OR sowie ARR. Die Auswertungen

basieren primär auf der ITT- bzw. Safety-Population über den gesamten Zeitraum der Studie, von Randomisierung bis zum Studienende (sogenannte „Overall-Study-Period“). Diesem Vorgehen wurde grundsätzlich gefolgt. Der pU gab an, keine Effektmaße und p-Werte zu berechnen, falls die Anzahl der Patienten mit Ereignis in einer Behandlungsgruppe < 5 betrug. Grundsätzlich gibt es keine Mindestzahl an Patienten oder Ereignissen zur Analyse potenzieller Behandlungseffekte. Dieser Einschränkung wurde daher nicht gefolgt.

Als die häufigste Langzeitkomplikation beschreibt der pU in Modul 3 B das postthrombotische Syndrom. Der pU definierte dieses nicht als Endpunkt. Da es sich um eine Spätfolge der TVT oder LE handelt, wären entsprechende Langzeitstudien notwendig, um Aussagen zu diesem Endpunkt treffen zu können.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden keine Effektmodifikatoren betrachtet, weil grundsätzlich keine geeigneten Auswertungen für die relevanten Fragestellungen vorliegen (siehe Abschnitte II 2.3.3 und II 2.3.4).

II 2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Edoxaban herangezogen.

II 2.6.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Edoxaban herangezogen.

II 2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Edoxaban herangezogen.

II 2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

II 2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU hob hervor, dass die Studie eine größere Patientenzahl umfasse, als vergleichbare NOAK-Studien. Die flexible Behandlungsdauer von 3 bis 12 Monaten in der Studie schaffe eine höhere Praxisnähe. Es sei ein breites Spektrum an Patienten eingeschlossen, was den Schweregrad der Lungenembolie betrifft. Zudem bestehe die Möglichkeit der

Dosisadjustierung in der Studie. Die vom pU herangezogenen Endpunkte seien alle patientenrelevant und zur Aussagekraft trage die Auswertung der ITT-Population bei. Insgesamt schätzte der pU die Validität der von ihm berücksichtigten Endpunkte als hoch ein. Er geht davon aus, dass für die Nutzenbewertung ein Hinweis abgeleitet werden könne.

Dem pU wurde nicht in allen Punkten zugestimmt. Maßgeblich lag dies daran, dass der pU in seiner Nutzenbewertung nicht zwischen Patienten differenzierte, für die eine begrenzte Behandlung und Prophylaxe von 3 bis 6 Monaten oder eine Langzeitprophylaxe über 3 bis 6 Monate hinausgehend indiziert war. Aus dieser Differenzierung ergaben sich für die vorliegende Nutzenbewertung 2 Fragestellungen, die getrennt voneinander zu untersuchen gewesen wären. Die vom pU vorgelegte Studie HOKUSAI-VTE umfasste Patienten, für die zu Beginn der Behandlung eingeschätzt wurde, ob sie 3, 6 oder 12 Monate behandelt werden müssten. Es ist davon auszugehen, dass die Studie Patienten für die Beantwortung beider Fragestellungen umfasste und deren Ergebnisse entsprechend getrennt voneinander hätten ausgewertet werden können. Für die Dossierbewertung wurden die Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie HOKUSAI-VTE ergänzend dargestellt. Für Edoxaban wäre ein Zusatznutzen nicht belegt, selbst wenn die Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung herangezogen werden würde (siehe auch Abschnitt II 2.3.5).

II 2.6.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU sah für die Gesamtpopulation der Studie HOKUSAI-VTE Hinweise auf Vorteile von Edoxaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie insbesondere anhand signifikant verringerter Blutungsrisiken. So sah er einen Hinweis auf geringeren Schaden bei intrakraniellen größeren Blutungen, größeren Blutungen oder klinisch relevanten nicht größeren Blutungen, klinisch relevanten nicht größeren Blutungen sowie bei klinisch relevanten nicht größeren nicht gastrointestinalen Blutungen. Effekte aus Subgruppenanalysen schätzte er als eher zufällig ein. Insgesamt leitete der pU einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation ab.

Der pU ordnete klinisch relevante nicht größere Blutung der Zielgrößenkategorie schwerwiegend zu. Diesem Vorgehen wurde nicht gefolgt. Es liegen im Dossier keine Informationen vor, die eine Einstufung dieses Endpunkts als schwerwiegend rechtfertigen. So geht aus der Operationalisierung dieses Endpunkts im Dossier nicht hervor, dass hierunter maßgeblich schwerwiegende Ereignisse erfasst wurden, die beispielsweise Kriterien eines SUE erfüllen.

Der Einschätzung des pU, dass ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vorliege, wurde nicht gefolgt. Das lag maßgeblich daran, dass der pU im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zwischen den Indikationen unterschied, die zu unterschiedlichen Behandlungsdauern führen und somit keine geeigneten Auswertungen auf Basis der relevanten Studie HOKUSAI-VTE vorlegte (siehe Abschnitte II 2.3.3 und II 2.3.4).

II 2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

II 2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Edoxaban eingesetzt.

II 2.6.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Edoxaban herangezogen.

II 2.6.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

II 2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt II 2.6.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

II 3 Kosten der Therapie

II 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der VTE, die sich als TVT oder LE manifestiert, stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Der pU charakterisiert die Zielpopulation korrekt gemäß der SmPC [1]. Demnach ist Edoxaban zugelassen zur Behandlung von TVT und LE sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. In der weiteren Bewertung stützt sich der pU jedoch lediglich auf die Langzeitprophylaxe und nimmt eine kontinuierliche Anwendungsdauer von 365 Tagen an.

II 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU begründet den therapeutischen Bedarf von Edoxaban mit den Vorteilen des Medikaments gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (VKA). Vorteile von Edoxaban gegenüber VKA seien unter anderem das reduzierte Blutungsrisiko. Darüber hinaus sei das INR-Monitoring nicht erforderlich, und die Wirkung trete schneller ein.

II 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf den Beschluss des G-BA zu Apixaban (A14-28) vom 19.02.2015 [17]. Dabei legt er eine Anzahl von 127 000 GKV-Patienten in der Zielpopulation zugrunde. Er begründet sein Vorgehen damit, dass sich die zu bestimmende Zielpopulation in den beiden Dossiers deckt (erwachsene Patienten mit TVT und / oder LE).

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation insgesamt auf 127 000 Patienten. Dies ist nicht nachvollziehbar, weil die Anzahl von 127 000 GKV-Patienten aus dem Beschluss des G-BA vom 19.02.2015 nur die GKV-Patienten mit Langzeitprophylaxe umfasst [17]. Diese Anzahl wurde berechnet aus der Differenz der Prävalenz und der Inzidenz der GKV-Population im Jahr 2013 [18]. Mit dieser Vorgehensweise unterschätzt der pU die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation systematisch.

Analog zum Beschluss des G-BA vom 19.02.2015 kann man folgende Schätzung für die Anzahl der GKV-Patienten in den jeweiligen Patientengruppen annehmen [17,18]:

- 1) nach Abschluss der Initialbehandlung von TVT und LE: Behandlung und Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE ca. 114 000 Patienten (Inzidenz der GKV-Population in 2013)
- 2) Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE ca. 127 000 Patienten (Differenz der Prävalenz und der Inzidenz der GKV-Population im Jahr 2013)

Grundlage für den G-BA Beschluss vom 19.02.2015 war eine Auswertung von Health Analytics, die im Rahmen des Addendums zu A14-28 vom IQWiG bewertet wurde. In dieser Auswertung wurde die Inzidenz für das Jahr 2013 auf ca. 114 000 GKV-Patienten (95 %-KI: 110 991 bis 116 863) und die Prävalenz auf ca. 240 900 GKV-Patienten (95 %-KI: 236 714 bis 245 129) [18] geschätzt. Die in der Auswertung von Health Analytics zugrunde gelegte Inzidenzrate (1,95/1000) und Prävalenzrate (4,13/1000) sind in der Größenordnung vergleichbar mit den Ergebnissen aus der Literatur. So gibt Diehm et al. eine Inzidenzrate von 1 bis 2/1000 an [10,18]. Deitelzweig et al. gibt eine Prävalenzrate von 4,2/1000 an [18,19]. Allerdings ist die Studie von Deitelzweig et al. nur eingeschränkt repräsentativ, weil die Stichprobe aus einer Datenbank gezogen wurde, die nur US-amerikanische Patienten mit einer vom Arbeitgeber mitfinanzierten privaten Krankenversicherung einschließt.

Die Anzahl der Patienten mit Langzeitprophylaxe (127 000) kann jedoch eine Unterschätzung darstellen, wenn man die Annahme trifft, dass die Langzeitprophylaxe nach ca. 6 Monaten Behandlung bzw. Prophylaxe beginnt (siehe Abschnitt II 2.3.3). Dann dürften nur die Patienten von der Prävalenz subtrahiert werden, die maximal 6 Monate behandelt werden [18].

Grundsätzlich sind durch die schwierig zu stellende Diagnose der VTE und die allgemein schlechte Datenlage zur Epidemiologie der VTE die Schätzungen zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet [10]. Für die Schätzung der Inzidenz und Prävalenz auf Basis der Health-Analytics-Auswertung kann die Repräsentativität aufgrund fehlender Angaben nicht abschließend beurteilt werden [18].

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU vermutet einen Anstieg der Inzidenz aufgrund eines zunehmenden Anteils älterer Menschen in der deutschen Bevölkerung und der Korrelation zwischen dem Alter und dem Auftreten der Krankheit. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

II 3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt II 2.5 zu entnehmen.

II 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

II 3.2.1 Behandlungsdauer

Für Edoxaban beschreibt der pU die Anwendungsdauer korrekt gemäß der SmPC als patientenindividuell. Eine kurze Anwendungsdauer (mindestens 3 Monate) sollte auf der Grundlage von transienten Risikofaktoren (z. B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung) und eine längere Anwendungsdauer auf permanenten Risikofaktoren oder einer idiopathischen TVT oder LE basieren [1]. Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Phenprocoumon und Warfarin beschreibt er keine patientenindividuelle Anwendungsdauer. Jedoch ist auch hier in den Fachinformationen eine patientenindividuelle Anwendungsdauer von mindestens 3 Monaten bis hin zu einer Therapie von mehreren Jahren beschrieben [20,21].

II 3.2.2 Verbrauch

Den Verbrauch von Edoxaban gibt der pU mit 30 bis 60 mg 1-mal täglich an. Der pU weist darauf hin, dass die Tagesdosis in der Regel 60 mg beträgt, bei einigen Patientengruppen (z. B. mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz oder niedrigem Körpergewicht) jedoch eine Tagesdosis von 30 mg empfohlen wird.

Die Angaben des pU zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen der SmPC von Edoxaban und den Fachinformationen von Phenprocoumon und Warfarin [1,20,21].

II 3.2.3 Kosten

Edoxaban ist mit dem Stand vom 01.08.2015 erstmalig in der Lauer Taxe gelistet. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich Kosten in Höhe von 274,91 € für eine Packung (Wirkstärke 30 oder 60 mg) mit 98 Tabletten, wie der pU korrekt schreibt.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2015 wieder. Die Kosten für Phenprocoumon und Warfarin berechnet der pU auf Grundlage des Festbetrags und berücksichtigt die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. Da der pU nur für eine kontinuierliche Anwendungsdauer rechnet, berücksichtigt er jeweils lediglich die Kosten für eine Packungsgröße von 100 Stück der jeweils höchsten Wirkstärke. Er weist nicht die Kosten für kleinere Packungen bzw. geringere Wirkstärken aus, die für eine kürzere Anwendungsdauer wirtschaftlicher sein können. So sind für die untere Grenze der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien (Anwendungsdauer von 3 Monaten und geringste Wirkstoffmenge) als wirtschaftlichste Packung anzusetzen:

- 1) Phenprocoumon: 100 Stück je 1,5 mg mit 12,47 € (Festbetrag: 14,52 €; Rabatt nach §130 SGB V: 1,77 €; Pflichtrabatt nach §130 a SGB V: 0,28 €)
- 2) Warfarin: 50 Stück je 5 mg mit 12,86 € (Festbetrag: 14,63 €; Rabatt nach §130 SGB V: 1,77 €)

II 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Edoxaban gibt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen an. Laut SmPC fällt die Bestimmung der Kreatinin-Clearance einmalig vor dem Beginn einer Therapie mit Edoxaban an [1]. Die dafür anfallenden Kosten sind zusätzlich bei begrenzter Anwendungsdauer anzusetzen.

Die vom pU für Phenprocoumon und Warfarin angegebenen Zusatzkosten für die Bestimmung der Thromboplastinzeit sind für die Langzeitprophylaxe nachvollziehbar und plausibel und ergeben sich aus den Fachinformationen [20,21]. Er legt eine Anzahl von 13 bis 17 Bestimmungen jährlich zugrunde, unter Berücksichtigung der korrekten EBM Ziffer. Der pU versäumt den Ausweis der Kosten für zusätzliche Leistungen bei begrenzter Behandlungsdauer bzw. Prophylaxe. Für die Mindestanwendungsdauer von 3 Monaten sind mindestens 3 Bestimmungen der Thromboplastinzeit zugrunde zu legen.

Weiterhin ist für Phenprocoumon und Warfarin laut Fachinformationen zu Beginn der Behandlung einmal die Untersuchung des Gerinnungssystems unter Einschluss von partieller Thromboplastinzeit, Thrombinzeit und Fibrinogen vorgesehen [20,21], welche der pU nicht berücksichtigt. Diese einmaligen Kosten sind ebenfalls bei begrenzter Behandlungs- und Prophylaxedauer anzusetzen.

II 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Es ist nicht nachvollziehbar, dass der pU – obwohl die Anwendungsdauer laut SmPC bei Edoxaban und laut Fachinformationen bei Phenprocoumon und Warfarin patientenindividuell ist – keine entsprechenden Kosten für die verschiedenen Anwendungsmodi darstellt [1,20,21].

Der pU gibt für die Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE Jahrestherapiekosten pro Patient von 1023,90 € für das zu bewertende Arzneimittel an. Für die Langzeitprophylaxe mit Phenprocoumon gibt er eine dosisabhängige Spanne von 36,45 € bis 96,16 € und für Warfarin von 37,47 € bis 128,90 € pro Patient an. Für die Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE ist die Berechnung der Kosten nachvollziehbar und das Ergebnis plausibel.

Für die begrenzte Behandlungsdauer bzw. Prophylaxe (nach Abschluss der Initialbehandlung von TVT und LE: Behandlung und Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen) sind die Jahrestherapiekosten für ca. 3 bis 6 Monaten anzusetzen (siehe Abschnitt II 2.3.3). Verwurf ist zu berücksichtigen. Für die untere Grenze der Spanne der Jahrestherapiekosten (minimale Anwendungsdauer von 3 Monaten und minimale Dosierung)

muss inklusive aller GKV-Zusatzleistungen mit Jahrestherapiekosten von 275,71 € für Edoxaban, von 15,82 € für Phenprocoumon und von 16,21 € für Warfarin ausgegangen werden. Für die obere Grenze der Spanne (6-monatige Anwendungsdauer und maximale Dosierung) sind inklusive aller GKV-Zusatzleistungen Jahrestherapiekosten von 550,62 € für Edoxaban, 53,45 € für Phenprocoumon und 71,39 € für Warfarin anzusetzen.

II 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU nimmt an, dass nur ein Bruchteil der angegebenen Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit Edoxaban behandelt wird. Er begründet dies mit der Annahme, dass der Marktanteil von NOAK bei Patienten mit TVT und / oder LE zukünftig ca. 50 % beträgt. Zudem reduziere sich die für Edoxaban infrage kommende Patientenpopulation aufgrund von Kontraindikationen und Therapieabbrüchen.

II 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU unterschätzt die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation systematisch, da er nur Patienten erfasst, die für die Langzeitprophylaxe von TVT und LE infrage kommen. Edoxaban kann aber generell für neu erkrankte Patienten nach Initialbehandlung angewendet werden. Analog zum Beschluss des G-BA vom 19.02.2015 kann man folgende Schätzung für die Anzahl der GKV-Patienten in den für die Behandlung mit Edoxaban infrage kommenden Patientengruppen annehmen [17]:

- 1) Nach Abschluss der Initialbehandlung von TVT und LE zur Behandlung und Prophylaxe: ca. 114 000 (Inzidenz der GKV-Population in 2013)
- 2) Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVL und LE: ca. 127 000 (Differenz der Prävalenz und der Inzidenz der GKV Population im Jahr 2013)

Die Zahlen sind mit Unsicherheit behaftet aufgrund der allgemein schwierig zu stellenden Diagnose der VTE und der schlechten Datenlage zur Epidemiologie der VTE [10] sowie der Unsicherheit, ob die Datengrundlage für die Schätzung der Inzidenz und Prävalenz als repräsentativ gelten kann [18].

Die Jahrestherapiekosten, die der pU für die Langzeitprophylaxe mit der zu bewertenden Therapie und den zweckmäßigen Vergleichstherapien ansetzt, sind nachvollziehbar und plausibel. Jedoch lässt der pU außer Acht, dass die Behandlung und Prophylaxe mit Edoxaban und VKA patientenindividuell ist und daher auch Kostenspannen für eine begrenzte Anwendungsdauer (3 bis 6 Monate) abgebildet werden müssen [1,20,21]. Für die begrenzte Behandlungsdauer bzw. Prophylaxe muss mit Jahrestherapiekosten von 275,71 € bis 550,62 € für Edoxaban, von 15,82 € bis 53,45 € für Phenprocoumon und von 16,21 € bis 71,39 € für Warfarin ausgegangen werden.

II 4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

II 4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten II 2.6, II 3.1, II 3.2, II 4.2 und II 4.3 sowie in Kapitel II 5 dieses Dokuments.

II 4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Die Angaben zum Arzneimittel und den zugelassenen Anwendungsgebieten in Modul 2 sind umfassend dargestellt.

II 4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 B, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben des pU in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im sind im Abgleich mit den diversen Quellen (z. B. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Risk-Management-Plan) umfassend dargestellt. Ein Anhang IV des Bewertungsbericht der europäischen Zulassungsbehörde (European Public Assessment Report, EPAR) liegt nicht vor.

Des Weiteren nannte der pU die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology, ESC) für die Diagnose und das Management der akuten LE. Darin fanden sich laut pU keine weiteren Hinweise zur qualitätsgesicherten Anwendung.

II 5 Zusammenfassung der Bewertung

II 5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Das vorliegende Bewertungsmodul bezieht sich auf das Anwendungsgebiet zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.

II 5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 13 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 13: Edoxaban – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Nach Abschluss der Initialbehandlung ^b von TVT und LE: Behandlung von TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen ^c	VKA (Warfarin)	Zusatznutzen nicht belegt
Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen ^d	VKA (Warfarin)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Edoxaban ist empfohlen nach initialer Anwendung eines parenteralen Antikoagulanz, das über mindestens 5 Tage gegeben wurde [1]. c: begrenzte Behandlung und Prophylaxe (3 bis 6 Monate) d: kontinuierliche Prophylaxe (über 3 bis 6 Monate hinaus) LE: Lungenembolie; TVT: tiefe Venenthrombose; VKA: Vitamin-K-Antagonist		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

II 5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Edoxaban	Erwachsene Patienten mit Bedarf zur Behandlung von TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss der Initialbehandlung ^b	keine Angabe	Der pU unterschätzt die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation systematisch, da er nur Patienten erfasst, die für Langzeitprophylaxe von TVT und / oder LE infrage kommen. Für die Langzeitprophylaxe sind die Angaben jedoch plausibel. Für die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, die Edoxaban für eine begrenzte Dauer nach Abschluss einer Initialbehandlung erhalten, fehlen Angaben des pU. Diese sind auf Grundlage der Inzidenz zu schätzen. Somit ist davon auszugehen, dass 114 000 ^c GKV-Patienten pro Jahr dieser Zielpopulation angehören [17,18]. Die Zahlen sind mit Unsicherheit behaftet.
	Erwachsene Patienten mit Bedarf für eine Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE	127 000	
a: Angaben des pU b: Edoxaban ist empfohlen nach initialer Anwendung eines parenteralen Antikoagulanz, das über mindestens 5 Tage gegeben wurde [1]. c: Schätzung des Instituts LE: Lungenembolie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TVT: tiefe Venenthrombose			

II 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Erwachsene Patienten mit Bedarf zur Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE und Behandlung von TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss der Initialbehandlung ^b	Edoxaban	1023,90 €	Der pU berechnet nur die Jahrestherapiekosten für die Langzeitprophylaxe (kontinuierliche Behandlung). Diese sind nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel.
	Phenprocoumon	36,45 € – 96,16	
	Warfarin	37,47 € – 128,90 €	Der pU beachtet nicht, dass die Behandlung und Prophylaxe mit Edoxaban und VKA patientenindividuell sein kann und mindestens 3 Monate beträgt. Daher müssen auch Kostenspannen für eine begrenzte Anwendungsdauer (3 bis 6 Monate) abgebildet werden [1,20,21]. Für die begrenzte Behandlungsdauer bzw. Prophylaxe muss, unter Berücksichtigung der relevanten GKV-Zusatzleistungen, mit Jahrestherapiekosten von 275,71 € bis 550,62 € ^c für Edoxaban, von 15,82 € bis 53,45 € ^c für Phenprocoumon und von 16,21 € bis 71,39 € ^c für Warfarin ausgegangen werden.
a: Angaben des pU b: Edoxaban ist empfohlen nach initialer Anwendung eines parenteralen Antikoagulanz, das über mindestens 5 Tage gegeben wurde [1]. c: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3 LE: Lungenembolie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TVT: tiefe Venenthrombose			

II 5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt II 4.3 zu entnehmen.

„Da die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung für beide Indikationen nahezu gleich sind, werden sie im Folgenden gemeinsam dargestellt.“

Für die Anwendungsgebiete NVAF und VTE ergeben sich folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung:

Die empfohlene Dosis ist 60 mg Edoxaban einmal täglich. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, geringem Körpergewicht oder gleichzeitiger Therapie mit P-gp-Inhibitoren sollten 30 mg Edoxaban einmal täglich einnehmen. Edoxaban kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden.

Bei der Behandlung der VTE einschließlich TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden VTE sollte vor der Behandlung mit Edoxaban ein parenterales Antikoagulanz über mindestens 5 Tage verabreicht werden.

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder Dialysepatienten wird die Anwendung von Edoxaban nicht empfohlen.

Edoxaban ist bei Patienten mit Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen, kontraindiziert und wird bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht empfohlen.

Edoxaban ist bei Läsionen oder klinischen Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden, kontraindiziert.

Edoxaban ist bei nicht eingestellter schwerer Hypertonie kontraindiziert.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen ist kontraindiziert.

Edoxaban darf nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit verabreicht werden.

Edoxaban erhöht das Blutungsrisiko und kann schwerwiegende, unter Umständen tödlich verlaufende Blutungen hervorrufen. Wie bei anderen Antikoagulanzen wird empfohlen, Lixiana bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko nur mit Vorsicht anzuwenden. Bei schweren Blutungen sollte die Anwendung von Lixiana abgesetzt werden.

Patienten mit erhöhten Leberenzymen ($ALT/AST > 2 \times ULN$) oder einem Gesamtbilirubin-Wert $\geq 1,5 \times ULN$ wurden aus klinischen Studien ausgeschlossen. Lixiana sollte in dieser Patientengruppe deshalb mit Vorsicht angewandt werden.

Die Anwendung von Edoxaban bei Patienten mit mechanischen Herzklappen, bei Patienten während der ersten 3 Monate nach Implantation einer bioprothetischen Herzklappe mit oder ohne VHF, oder bei Patienten mit mäßig schwerer bis schwerer Mitralstenose wird nicht empfohlen.

Die langfristige Anwendung von NSAR zusammen mit Edoxaban wird nicht empfohlen.

Eine Überdosierung mit Edoxaban kann zu Blutungen führen. Es gibt kein spezifisches Antidot für Edoxaban. Zur Verminderung der Resorption kann bei einer Überdosierung der Einsatz von Aktivkohle erwogen werden.

Beim Auftreten von Blutungen kann die Gabe eines Prothrombinkomplex-Konzentrates (PPSB) in einer Dosierung von 50 I.E./kg die Wirkungen von Lixiana 30 Minuten nach Ende der Infusion aufheben.“

II 6 Literatur

1. European Medicines Agency. Lixiana: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 03.07.2015 [Zugriff: 15.07.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf.
2. Daiichi Sankyo Pharma Development. A phase 3, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, multi-center, multi-national study for the evaluation of efficacy and safety of (LMW) heparin/edoxaban versus (LMW) heparin/warfarin in subjects with symptomatic deep-vein thrombosis and/or pulmonary embolism: study DU176B-D-U305; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
3. Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369(15): 1406-1415.
4. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl): 454S-545S.
5. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35(43): 3033-3069.
6. Blättler W, Gerlach H, Hach-Wunderle V, Konstantinides SV, Noppeney T, Pillny M et al. Interdisziplinäre S2-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. *Vasa* 2010; 39(Suppl 78): 1-39.
7. European Medicines Agency. Lixiana: rapporteurs' day 150 joint response assessment report; clinical-assessment of the responses to the CHMP list of questions [unveröffentlicht]. 2014.
8. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012; 379(9828): 1835-1846.
9. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107(23 Suppl 1): I9-I16.
10. Diehm C, Noppeney T, Nüllen H. Epidemiologie der venösen Thromboembolie. *Gefäßchirurgie* 2012; 17(4): 275-279.
11. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160(6): 809-815.
12. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107(23 Suppl 1): I4-I8.

13. Kröger K, Moerchel C, Bus C, Serban M. Venous thromboembolism in Germany: results of the GermAn VTE registry (GATE-registry). *Int J Clin Pract* 2014; 68(12): 1467-1472.
14. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, Ebertz F, Rollig D, Schreier T et al. Safety of switching from vitamin K antagonists to dabigatran or rivaroxaban in daily care - results from the Dresden NOAC registry. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78(4): 908-917.
15. European Medicines Agency. Lixiana: European public assessment report [online]. 23.04.2015 [Zugriff: 13.07.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002629/WC500189047.pdf.
16. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ETTL. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 145(1): 105-112e15.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Apixaban (neues Anwendungsgebiet) [online]. 19.02.2015 [Zugriff: 17.03.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2180/2015-02-19_AM-RL-XII_Apixaban_2014-09-01-D-126.pdf.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apixaban (Addendum zum Auftrag A14-28): Auftrag G15-01 [online]. 27.01.2015 [Zugriff: 26.08.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 274). URL: https://www.iqwig.de/download/G15-01_Addendum-zum-Auftrag-A14-28_Apixaban.pdf.
19. Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J, Schulman KL. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections. *Am J Hematol* 2011; 86(2): 217-220.
20. Bristol-Myers Squibb. Coumadin: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 26.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
21. MEDA Pharma. Marcumar: Fachinformation [online]. 05.2015 [Zugriff: 26.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.

II Anhang A – Angaben zu Patienten der Edoxaban-Gruppe getrennt nach vorhergesehener Behandlungsdauer

Tabelle 16: Charakterisierung der Patienten der Edoxaban-Gruppe getrennt nach vorhergesehener Behandlungsdauer – Teil 1

Studie	Warfarin N = 4122	Edoxaban N = 4118	Vorhergesehene Behandlungsdauer Edoxaban N = 4115		
			3 Monate N = 221	6 Monate N = 1555	12 Monate N = 2339
HOKUSAI-VTE					
Alter [Jahre]					
Mittelwert (SD)	55,9 (16,17)	55,7 (16,28)	55,3 (16,80)	56,0 (16,80)	55,5 (15,87)
Median	57,0	57,0	57,0	57,0	57,0
Minimum	18	18	21	18	18
Maximum	95	106	90	106	93
< 65 Jahre, n (%)	2752 (66,8)	2784 (67,6)	148 (67,0)	1027 (66,0)	1609 (68,8)
≥ 65 Jahre, n (%)	1370 (33,2)	1334 (32,4)	73 (33,0)	528 (34,0)	730 (31,2)
≥ 75 Jahre, n (%)	544 (13,2)	560 (13,6)	31 (14,0)	243 (15,6)	285 (12,2)
≥ 80 Jahre, n (%)	265 (6,4)	252 (6,1)	15 (6,8)	104 (6,7)	132 (5,6)
Geschlecht					
Männlich, n (%)	2356 (57,2)	2360 (57,3)	100 (45,2)	852 (54,8)	1406 (60,1)
Weiblich, n (%)	1766 (42,8)	1758 (42,7)	121 (54,8)	703 (45,2)	933 (39,9)
Ethnie	N = 4115	N = 4109	N = 221	N = 1548	N = 2337
Kaukasier, n (%)	2895 (70,2)	2867 (69,6)	129 (58,4)	1084 (69,7)	1652 (70,6)
Schwarze, n (%)	144 (3,5)	156 (3,8)	4 (1,8)	43 (2,8)	109 (4,7)
Asiaten, n (%)	861 (20,9)	866 (21,0)	84 (38,0)	369 (23,7)	412 (17,6)
Sonstige, n (%)	211 (5,1)	220 (5,3)	4 (1,8)	52 (3,3)	164 (7,0)
n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung;					

Tabelle 17: Charakterisierung der der Patienten der Edoxaban-Gruppe getrennt nach vorhergesehener Behandlungsdauer – Teil 2

Studie	Warfarin	Edoxaban	Vorhergesehene Behandlungsdauer Edoxaban N = 4115		
	N = 4122 n (%)	N = 4118 n (%)	3 Monate N = 221 n (%)	6 Monate N = 1555 n (%)	12 Monate N = 2339 n (%)
HOKUSAI-VTE					
Diagnose (IXRS)					
Lungenembolie	1679 (40,7)	1671 (40,6)	61 (27,6)	706 (45,4)	902 (38,6)
mit TVT	560 (13,6)	611 (14,8)	12 (5,4)	231 (14,9)	367 (15,7)
ohne TVT	1119 (27,1)	1060 (25,7)	49 (22,2)	475 (30,5)	535 (22,9)
Nur TVT	2443 (59,3)	2447 (59,4)	160 (72,4)	849 (54,6)	1437 (61,4)
VTE-Risikofaktoren (IXRS)					
transient	1140 (27,7)	1132 (27,5)	123 (55,7)	529 (34,0)	479 (20,5)
sonstige	2982 (72,3)	2986 (72,5)	98 (44,3)	1026 (66,0)	1860 (79,5)
Vorhergesehene Behandlungsdauer					
3 Monate	245 (5,9)	221 (5,4)	221 (5,4)		
6 Monate	1502 (36,4)	1555 (37,8)		1555 (37,8)	
12 Monate	2371 (57,5)	2339 (56,8)			2339 (56,8)
Edoxaban Dosierung					
30 mg bei Randomisierung (IXRS)					
Ja	719 (17,4)	733 (17,8)	60 (27,1)	293 (18,8)	378 (16,2)
Nein	3403 (82,6)	3385 (82,2)	161 (72,9)	1262 (81,2)	1961 (83,8)
Gewicht bei Randomisierung (kg)					
≤ 60	519 (12,6)	524 (12,7)	45 (20,4)	218 (14,0)	260 (11,1)
> 60	3603 (87,4)	3594 (87,3)	176 (79,6)	1337 (86,0)	2079 (88,9)
Kreatinin-Clearance (ml/min)					
≥ 30 bis ≤ 50	273 (6,6)	268 (6,5)	25 (11,3)	100 (6,4)	142 (6,1)
> 50	3849 (93,4)	3850 (93,5)	196 (88,7)	1455 (93,6)	2197 (93,9)
Begleitmedikation: Verapamil oder Chinidin bei Randomisierung (IXRS)					
Ja	25 (0,6)	26 (0,6)	1 (0,5)	9 (0,6)	16 (0,7)
Nein	4097 (99,4)	4092 (99,4)	220 (99,5)	1546 (99,4)	2323 (99,3)
IXRS: Interactive Voice and Web Response System Interactive voice/web response system; kg: Kilogramm; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; TVT: tiefe Venenthrombose;VTE: venöse Thromboembolie;					

II Anhang B – Ergänzende Darstellung: Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen (Gesamtpopulation)

Endpunkt: Gesamtmortalität

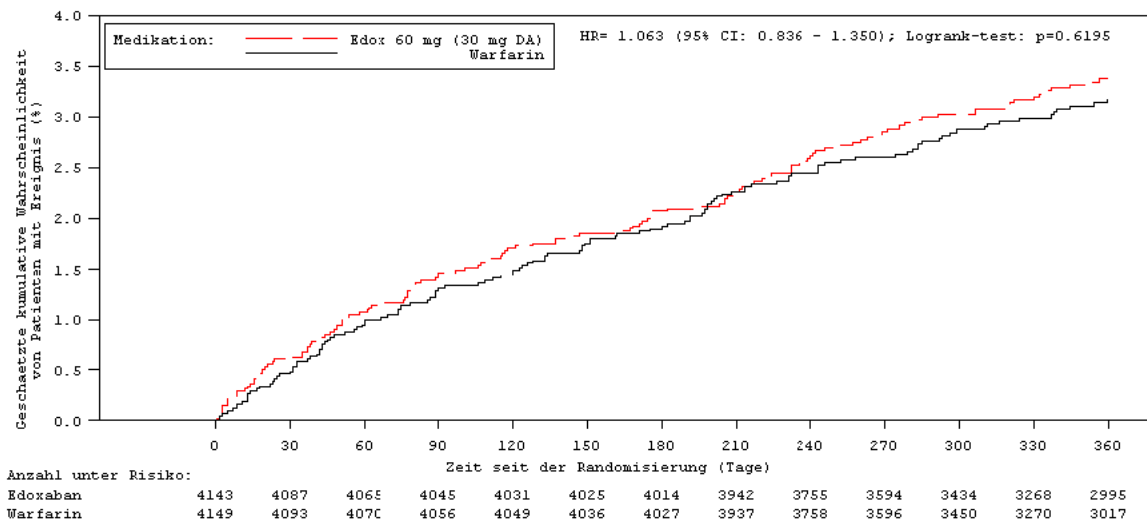


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtmortalität (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)

Endpunkt: VTE-Rezidiv (symptomatische TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)

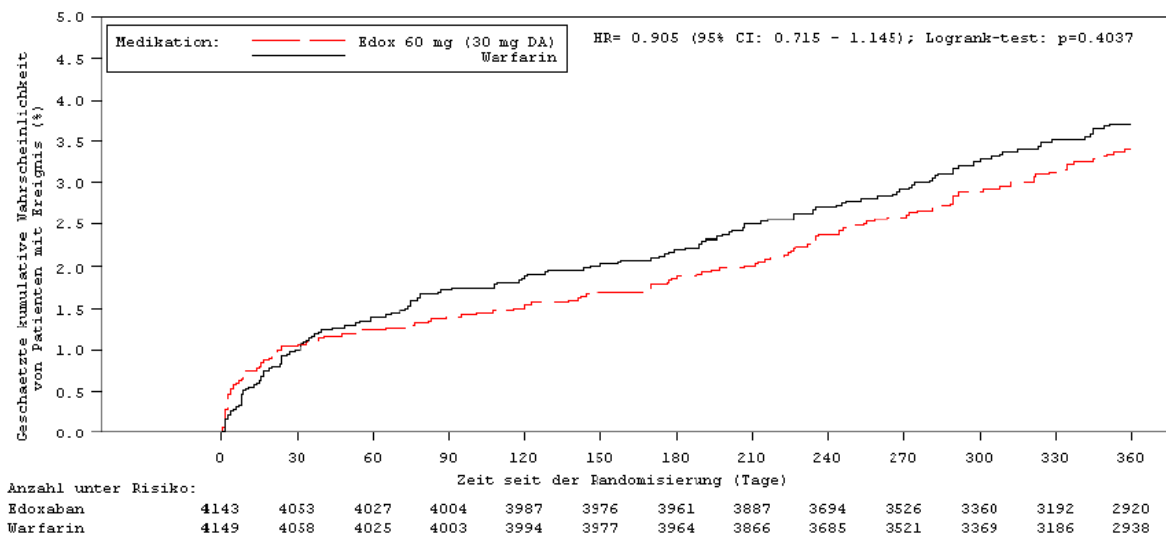


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt VTE-Rezidiv (symptomatische TVT, tödliche oder nicht tödliche LE) (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)

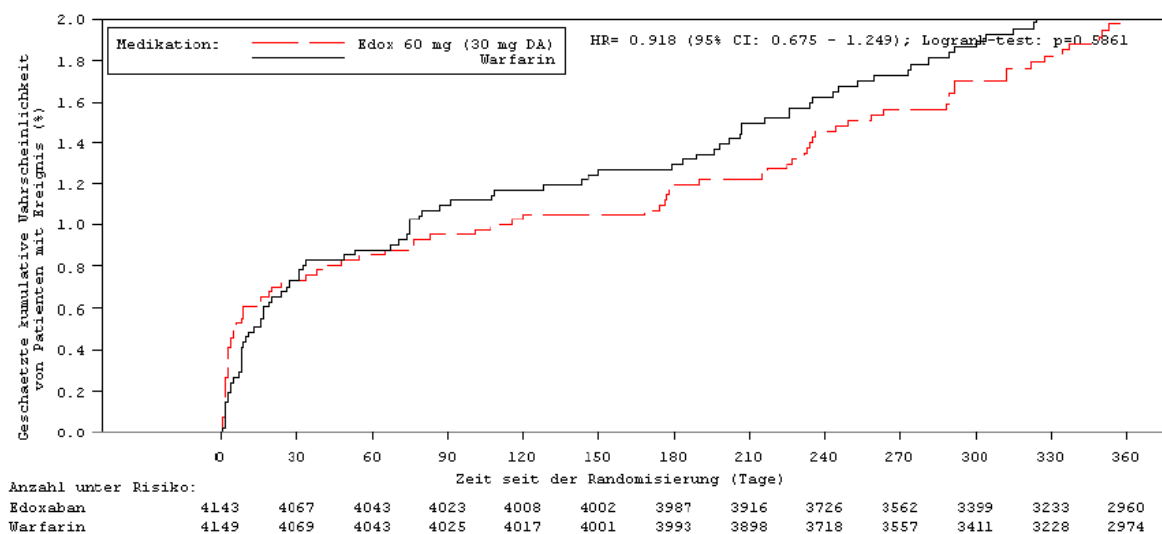
Endpunkt: LE mit oder ohne symptomatische TVT

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt LE ± symptomatische TVT (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)

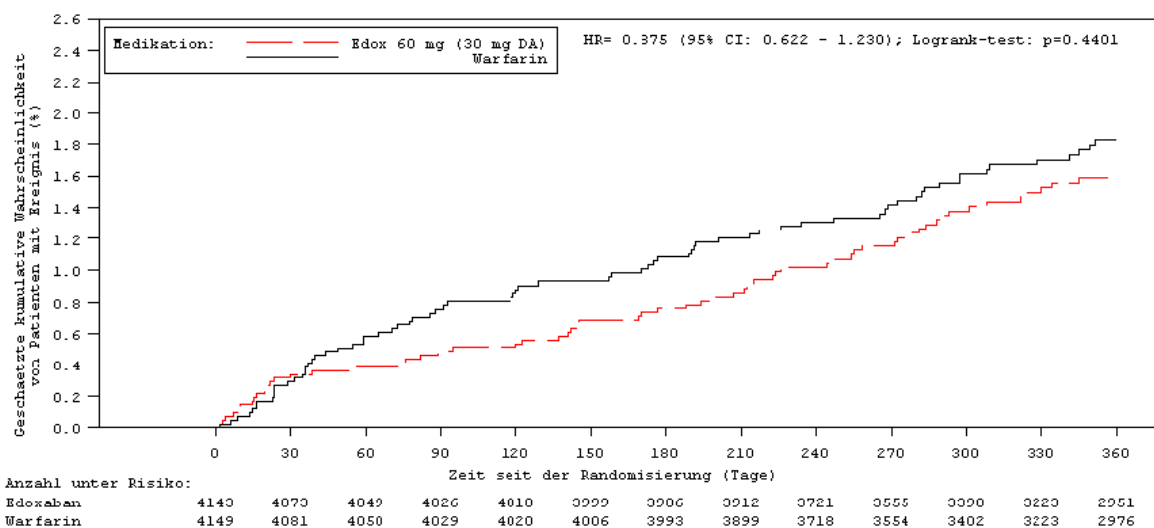
Endpunkt: symptomatische TVT

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt symptomatische TVT (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)

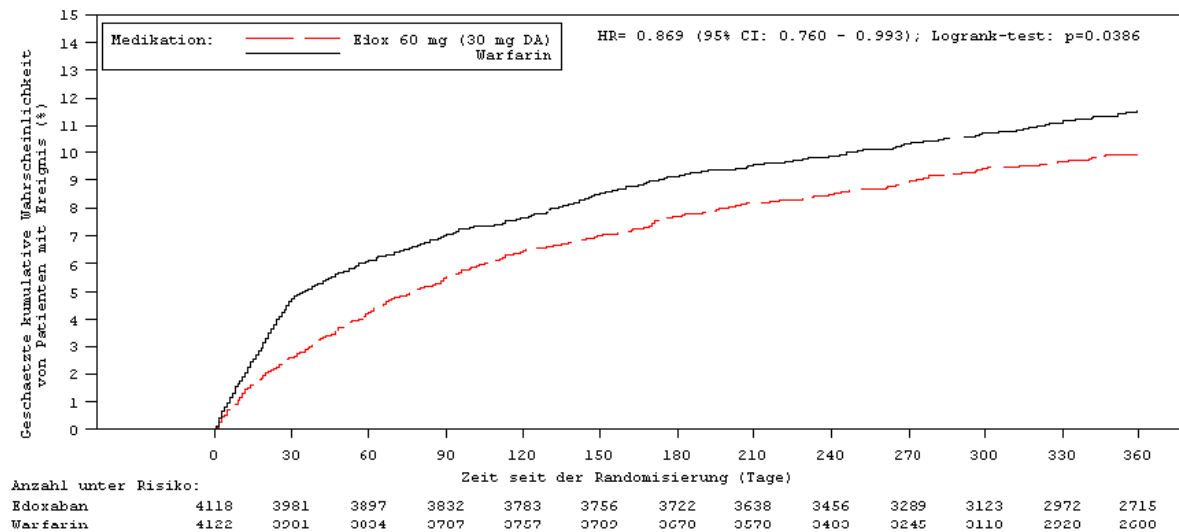
Endpunkt: Größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)

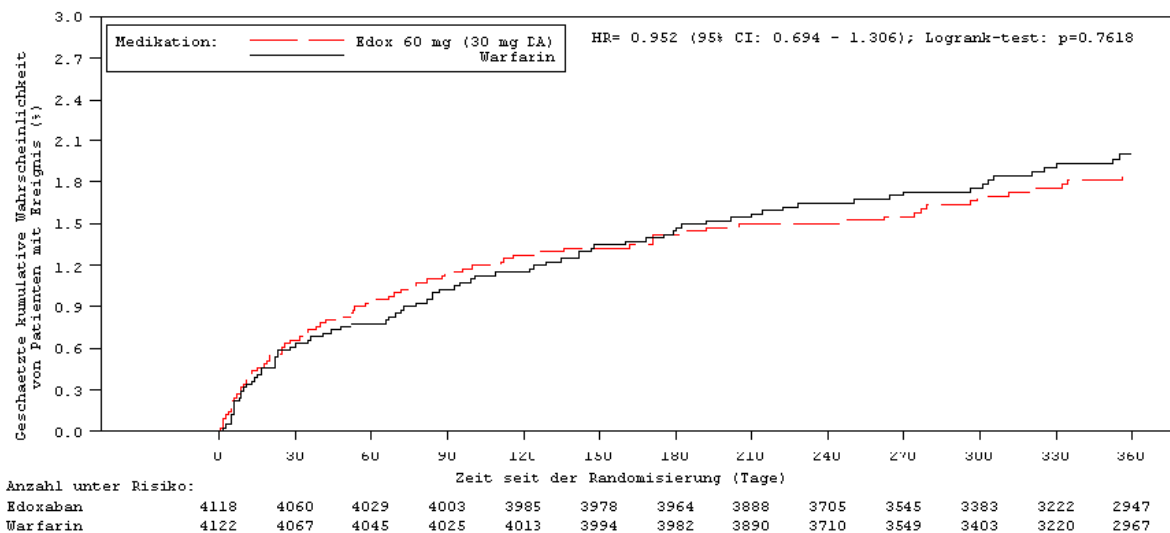
Endpunkt: Größere Blutungen

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt größere Blutungen (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)

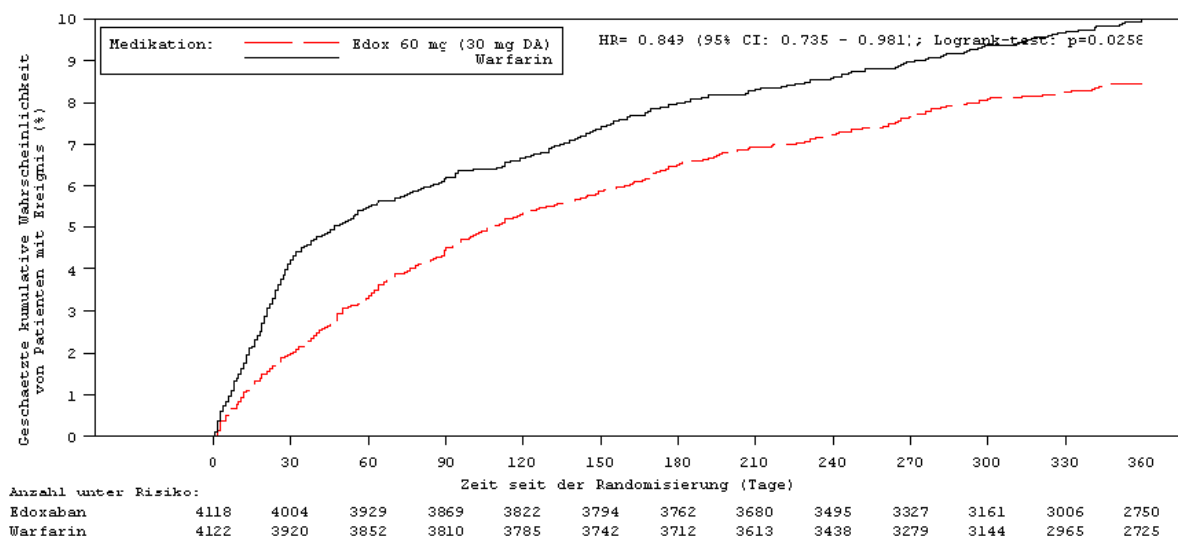
Endpunkt: Klinisch relevante nicht größere Blutungen

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutungen (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)

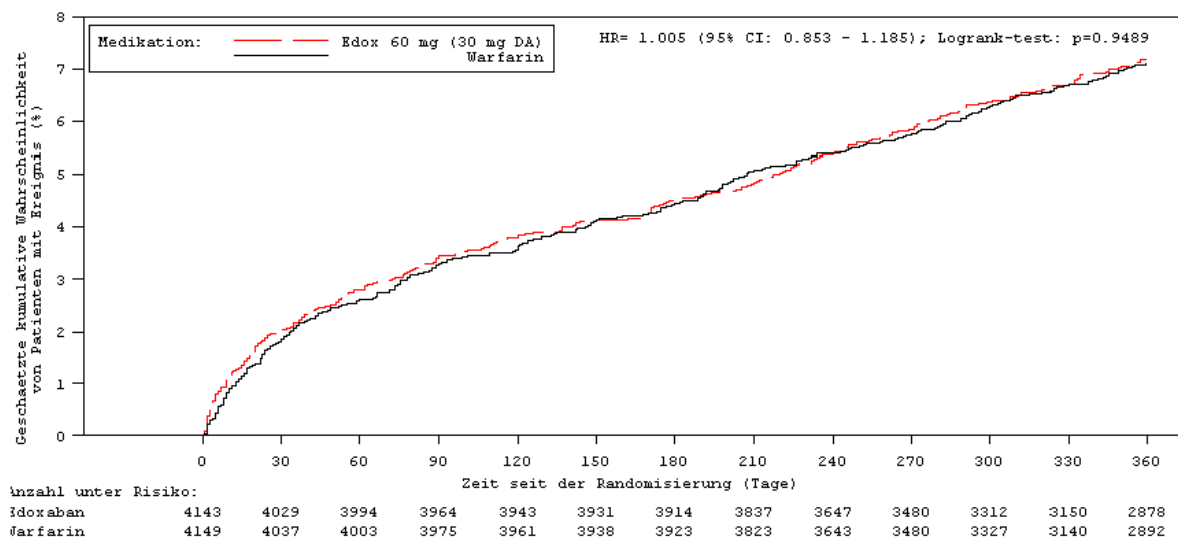
Endpunkt: Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutungen, Gesamtmortalität

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt aus symptomatischem VTE-Rezidiv, größeren Blutungen und Gesamtmortalität (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)

II Anhang C – Ergänzende Darstellung: Ergebnisse zu Nebenwirkungen (einschließlich einzeln vom pU ausgewerteter Endpunkte) (Gesamtpopulation)

Tabelle 18: Ergebnisse: Nebenwirkungen (einschließlich einzeln vom pU ausgewerteter Endpunkte) (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
HOKUSAI-VTE					
Nebenwirkungen					
UE	4118	3089 (75,0)	4122	3173 (77,0)	-
SUE	4118	801 (19,5)	4122	852 (20,7)	0,94 [0,86; 1,03]; 0,169 ^a
Abbruch wegen UE	4118	k. A.	4122	k. A.	-
a: eigene Berechnung, exakter Fisher-Test HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LE: Lungenembolie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVT: tiefe Venenthrombose; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; VTE: venöse Thromboembolie					

II Anhang D – Ergänzende Darstellung: Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Gesamtpopulation)

Tabelle 19: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Edoxaban N = 4118	Warfarin N = 4122
HOKUSAI-VTE		
Gesamtrate UE	2951 (71,7)	3041 (73,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1179 (28,6)	1202 (29,2)
Nasopharyngitis	261 (6,3)	254 (6,2)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	205 (5,0)	221 (5,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	305 (7,4)	328 (8,0)
Psychiatrische Erkrankungen	246 (6,0)	208 (5,0)
Erkrankungen des Nervensystems	566 (13,7)	508 (12,3)
Kopfschmerz	251 (6,1)	211 (5,1)
Herzerkrankungen	235 (5,7)	225 (5,5)
Gefäßerkrankungen	316 (7,7)	383 (9,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	565 (13,7)	535 (13,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	831 (20,2)	832 (20,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	455 (11,0)	426 (10,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	806 (19,6)	797 (19,3)
Schmerz in einer Extremität	231 (5,6)	219 (5,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	217 (5,3)	201 (4,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	613 (14,9)	637 (15,5)
Untersuchungen	646 (15,7)	898 (21,8)
International normalised ratio erhöht	39 (0,9)	339 (8,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	383 (9,3)	395 (9,6)
a: In der Studie verwendete MedDRA-Version: 14.1 MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: Bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 20: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)

Studie SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Edoxaban N = 4118	Warfarin N = 4122
HOKUSAI-VTE		
Gesamtrate SUE	654 (15,9)	678 (16,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	146 (3,5)	130 (3,2)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	131 (3,2)	142 (3,4)
Erkrankungen des Nervensystems	50 (1,2)	32 (0,8)
Herzerkrankungen	68 (1,7)	50 (1,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	77 (1,9)	65 (1,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)	49 (1,2)	36 (0,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	63 (1,5)	50 (1,2)
Untersuchungen	28 (0,7)	91 (2,2)
International normalised ratio erhöht	12 (0,3)	77 (1,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	68 (1,7)	70 (1,7)
a: In der Studie verwendete MedDRA-Version: 14.1 MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: Bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 21: Häufige Abbrüche wegen UE ($\geq 0,1$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)

Studie SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Edoxaban N = 4118	Warfarin N = 4122
HOKUSAI-VTE		
Gesamtrate Abbrüche wegen UE	195 (4,7)	185 (4,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	17 (0,4)	11 (0,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	40 (1,0)	36 (0,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (0,1)	6 (0,1)
Psychiatrische Erkrankungen	7 (0,2)	5 (0,1)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (0,2)	7 (0,2)
Herzerkrankungen	12 (0,3)	8 (0,2)
Gefäßerkrankungen	5 (0,1)	2 (< 0,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (0,3)	3 (< 0,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (0,4)	14 (0,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	6 (0,1)	9 (0,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	12 (0,3)	10 (0,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	6 (0,1)	5 (0,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (0,2)	12 (0,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (0,2)	11 (0,3)
Untersuchungen	25 (0,6)	33 (0,8)
Leberenzym erhöht	10 (0,2)	8 (0,2)
Kreatinin-Clearance vermindert	5 (0,1)	3 (< 0,1)
International normalized ratio erhöht	0 (0,0)	13 (0,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (< 0,1)	11 (0,3)
a: In der Studie verwendete MedDRA-Version: 14.1 MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

II Anhang E – Ergänzende Darstellung: Begleitbehandlung mit anderen Antikoagulanzen als der Studienmedikation (Gesamtpopulation)

Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulationen – Begleitbehandlung mit Antikoagulanzen während der Behandlungsphase – RCT, direkter Vergleich: Edoxaban vs. Warfarin (Gesamtpopulation; ergänzende Darstellung)

Studie Begleitmedikation ^a	Edoxaban N = 4118	Warfarin N = 4122
HOKUSAI-VTE		
Gesamt Antikoagulanzen, n (%)	1616 (39,2)	1658 (40,2)
Heparine, n (%)	1170 (28,4)	1232 (29,9)
Vitamin-K-Antagonisten, n (%)	720 (17,5)	685 (16,6)
direkte Thrombin-Inhibitoren, n (%)	15 (0,4)	15 (0,4)
Faktor Xa-Inhibitoren, n (%)	181 (4,4)	167 (4,1)
andere, n (%)	43 (1,0)	33 (0,8)
a: Im Studienprotokoll vordefinierte Liste von Antikoagulanzen die während der Studie unabhängig von der sonstigen Begleitmedikation separat erfasst wurden		
n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

II Anhang F – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Linnemann, Birgit	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?