

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Edoxaban (Lixiana[®])

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 17.07.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Edoxaban im Indikationsgebiet NVAf	18
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Edoxaban im Indikationsgebiet VTE	22
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	27
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	28
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AF	<i>Atrial Fibrillation</i> (Vorhofflimmern)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CYP	Cytochrom P 450
ENGAGE AF-TIMI 48	<i>Effective aNticoagulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48</i>
EQ-5D	EuroQol EQ-5D
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LE	Lungenembolie
MACE	<i>Major Adverse Cardiovascular Event</i> (schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis)
mg	Milligramm
min	Minuten
ml	Milliliter
NMH	Niedermolekulares Heparin
NOAK	Nicht-VKA orale Antikoagulanzen
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NVAF	<i>Non-valvular atrial fibrillation</i> (nicht valvuläres Vorhofflimmern)
P-gp	P-Glykoprotein
PTS	Postthrombotisches Syndrom
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RR	Relatives Risiko
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TVT	Tiefe Venenthrombose

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ULN	<i>Upper Limit of Normal</i> (obere Grenze des Normalbereichs)
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
vs.	versus
VTE	Venöse Thromboembolie
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
Anschrift:	Ganghoferstraße 70 a 80339 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Joachim Haes
Position:	Head of LEAD Market Access Projects
Adresse:	Ganghoferstraße 70 a 80339 München
Telefon:	+49 (089) 7808501 +49 (089) 7808834 +49 (0172) 8380461
Fax:	+49 89 7808 99 501
E-Mail:	joachim.haes@daiichi-sankyo.de

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Daiichi Sankyo Europe GmbH
Anschrift:	Zielstattstr. 48 81379 München

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Edoxaban
Handelsname:	Lixiana [®] 60 mg Filmtabletten Lixiana [®] 30 mg Filmtabletten Lixiana [®] 15 mg Filmtabletten
ATC-Code:	B01AF (Direkte Faktor X-Hemmer)*

* Der ATC-Code ist für die Gruppe der direkten Faktor X-Hemmer bekannt, jedoch wurde der medikamentenspezifische Code für Edoxaban bisher noch nicht festgelegt.

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Edoxaban gehört zur Klasse der Nicht-VKA oralen Antikoagulanzen (NOAK) und wird neben den weiteren in Deutschland zugelassenen NOAK Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban sowie den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) Phenprocoumon und Warfarin zur Therapie und Rezidivprophylaxe thromboembolischer Erkrankungen eingesetzt.

Während Edoxaban, Apixaban und Rivaroxaban den Faktor Xa direkt inhibieren, hemmt Dabigatran den Faktor IIa und beeinflusst dadurch direkt die Fibrinbildung und somit die Thrombusbildung. Im Gegensatz hierzu greift VKA in die Synthese von aktiven Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X) in der Leber ein. Da VKA ausschließlich neu gebildete Gerinnungsfaktoren beeinflussen, sind der Wirkeintritt sowie das Abklingen der Wirkung im Gegensatz zu Edoxaban durch eine relativ lange Latenzzeit gekennzeichnet.

Während Edoxaban über alle Indikationen hinweg regelmäßig einmal täglich ohne Gerinnungskontrolle eingenommen werden kann, weist die VKA-Therapie ein enges therapeutisches Fenster auf und wird durch ein regelmäßiges Monitoring der *International Normalized Ratio* (INR) und anschließende Dosisanpassung begleitet. Im Gegensatz zu den NOAK wird die Wirkung der VKA durch Vitamin-K-reiche Nahrung beeinflusst und sie interagieren mit zahlreichen anderen Medikamenten.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter \geq 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese	19.06.2015	A
Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen	19.06.2015	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien (NVAf)	Vitamin-K-Antagonisten
B	Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTE)	Vitamin-K-Antagonisten

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) fand am 02.07.2014 ein Beratungsgespräch mit der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) statt.

Für das Anwendungsgebiet „Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien“ teilten die Vertreter der Geschäftsstelle des G-BA mit, dass die Experten im Unterausschuss Arzneimittel dem Vorschlag des Antragsstellers folgen und die VKA Phenprocoumon oder Warfarin gleichwertige Alternativen für die ZVT darstellen.

Für das Anwendungsgebiet „Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTE)“ wurden für die Initialbehandlung von VTE seitens des G-BA die niedermolekularen Heparine (NMH) als ZVT bestimmt. Edoxaban ist jedoch nicht für die Initialbehandlung von VTE zugelassen. Eine Initialtherapie mit Heparinen (mind. 5 Tage) ist daher Voraussetzung für die Behandlung mit Edoxaban.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die parallel einzuleitende und nachfolgende Behandlung zur Verhinderung von VTE-Rezidiven (Sekundärprophylaxe) wurden zudem seitens des G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie VKA festgelegt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

NVAF

Für erwachsene Patienten mit NVAF und mindestens einem weiteren Risikofaktor wird mit hoher Ergebnissicherheit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** im Vergleich zu VKA belegt.

Evidenzgrundlage ist die Studie ENGAGE AF-TIMI 48, eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, ereignisgesteuerte, multizentrische, multinationale, doppelblinde Phase-III-Parallelgruppenstudie im *Double-Dummy-Design* mit 14.071 zulassungsrelevant therapierten Patienten.

Für die Nutzenbewertung relevante Ergebnisse zeigten sich bei der Mortalität und Morbidität:

- Kardiovaskuläre Mortalität: RR = 0,87 (95 %-KI [0,78; 0,97]), p = 0,01
- Schlaganfall (hämorrhagisch): RR = 0,54 (95 %-KI [0,39; 0,77]), p = 0,0004
- Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität: RR = 0,91 (95 %-KI [0,84; 0,98]), p = 0,02
- Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität: RR = 0,88 (95 %-KI [0,80; 0,96]), p = 0,006
- Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE): RR = 0,89 (95 %-KI [0,82; 0,98]), p = 0,01

Darüber hinaus war Edoxaban einer Therapie mit VKA auch hinsichtlich der adjudizierten Blutungsereignisse überlegen:

- Größere Blutung: RR = 0,81 (95 %-KI [0,73; 0,90]), p = 0,0001
- Intrakranielle größere Blutung: RR = 0,53 (95 %-KI [0,41; 0,69]), p < 0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Größere nicht gastrointestinale Blutung: RR = 0,63 (95 %-KI [0,55; 0,73]), $p < 0,0001$
- Klinisch relevante nicht größere Blutung: RR = 0,89 (95 %-KI [0,83; 0,95]), $p = 0,0004$

Während die Edoxaban-Patienten hinsichtlich des Endpunkts „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ gegenüber den Patienten der Warfarin-Gruppe profitierten (RR = 0,78 (95 %-KI [0,73; 0,84]), $p < 0,0001$), wiesen sie für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutungen“ ein signifikant höheres Risiko als die Patienten des Vergleichsarmes auf (RR = 1,52 (95 %-KI [1,29; 1,78]), $p < 0,0001$).

- Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung: RR = 0,87 (95 %-KI [0,83; 0,93]), $p < 0,0001$

Der Zusatznutzen von Edoxaban spiegelt sich auch bei den Sicherheitsendpunkten wider, in denen die Blutungsereignisse nicht noch einmal erfasst wurden:

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: RR = 0,96 (95 %-KI [0,92; 0,99]), $p = 0,02$

Vergleicht man die beiden Therapien hinsichtlich ihres *Net Clinical Outcomes* anhand des Endpunkts „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ erwies sich Edoxaban als die statistisch signifikant überlegene Therapie (RR = 0,91 (95 %-KI [0,85; 0,97]), $p = 0,003$).

Die weiteren statistischen Analysen unterstreichen dieses Ergebnis, weisen jedoch keine Signifikanz auf.

Alle berichteten patientenrelevanten Endpunkte wurden anhand a posteriori definierter Subgruppenanalysen näher untersucht. Es ergaben sich dabei keine relevanten Veränderungen im Vergleich zur Studienpopulationsebene.

VTE

Für erwachsene Patienten mit VTE einschließlich TVT und LE wird mit hoher Ergebnissicherheit ein **geringer Zusatznutzen** im Vergleich zu VKA belegt.

Evidenzgrundlage ist die Studie HOKUSAI-VTE, eine randomisierte, aktivkontrollierte, ereignisgesteuerte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Parallelgruppenstudie im *Double-Dummy*-Design mit 8.292 Patienten.

Für die Nutzenbewertung relevante Ergebnisse zeigten sich hinsichtlich der adjudizierten Blutungen und der unerwünschten Ereignisse:

- Intrakranielle größere Blutung: RR = 0,45 (95 %-KI [0,22; 0,96]), $p = 0,03$
- Klinisch relevante nicht größere Blutung: RR = 0,86 (95 %-KI [0,75; 0,99]), $p = 0,03$

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutungen: RR = 0,80 (95 %-KI [0,69; 0,94]), p = 0,006
- Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung: RR = 0,88 (95 %-KI [0,78; 0,997]), p = 0,04
- Jegliche Blutung: RR = 0,87 (95 %-KI [0,81; 0,94]), p = 0,0003
- Unerwünschte Ereignisse: RR = 0,97 (95 %-KI [0,95; 0,997]), p = 0,03

Edoxaban weist damit gegenüber der ZVT ein durchweg überlegenes *Net Clinical Outcome* auf.

Die weiteren statistischen Analysen unterstreichen dieses Ergebnis, weisen jedoch keine Signifikanz auf.

Alle berichteten patientenrelevanten Endpunkte wurden anhand a posteriori definierter Subgruppenanalysen näher untersucht. Es ergaben sich dabei keine relevanten Veränderungen im Vergleich zur Studienpopulationsebene.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien (NVAf)	ja
B	Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

NVAF

Edoxaban zeigte bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren weiteren Risikofaktor in der Zulassungsstudie ENGAGE AF-TIMI 48 einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT.

Die Studie weist sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotential auf. Aufgrund der umfassenden zulassungsrelevanten Patientenzahl von 14.071 Patienten, der langen Beobachtungsdauer von 2,8 Jahren und der hohen Ergebnissicherheit kann die Studie zur Ableitung eines Hinweises herangezogen werden.

Der beträchtliche Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber der Vergleichstherapie zeigt sich sowohl hinsichtlich der Mortalität, Morbidität als auch der Sicherheit. Die positiven Effekte von Edoxaban sind dabei nicht nur auf die Kombination einzelner Endpunkte limitiert sondern ergeben sich auch für Einzelendpunkte. Ein überwiegender Teil dieser Endpunkte kann der Endpunktkategorie „Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)“ zugeordnet werden und ist für Patienten mit einem nicht valvulärem Vorhofflimmern von großer klinischer Relevanz.

Edoxaban-Patienten hatten in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 ein um 46 % niedrigeres Risiko als Warfarin-Patienten, einen hämorrhagischen Schlaganfall zu erleiden. Blutungen traten zwischen 11 und 47 % seltener auf. Dabei war das Risiko für die klinisch relevanten nicht größeren Blutungen um 11 %, für die größeren Blutungen um 19 % und für die größeren nicht gastrointestinalen Blutungen um 37 % reduziert. Das Risiko für eine intrakranielle Blutung war für Patienten unter Edoxaban sogar um 47 % erniedrigt. Auch bei der kardiovaskulären Mortalität und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigte sich jeweils eine patientenrelevante Risikoreduktion.

Aus den Subgruppenanalysen ergaben sich mit Ausnahme der Patienten mit einer glomerulären Hyperfiltration (> 130 ml/min) keine relevanten, systematisch abweichenden Ergebnisse im Vergleich zur Studienpopulation. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 130 ml/min weisen im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl 80–130 ml/min) unter einer Behandlung mit Edoxaban einerseits vergleichbar niedrige Ereignisraten auf, andererseits zeigt die Warfarin-Therapie bei etlichen Wirksamkeitsendpunkten Vorteile gegenüber Edoxaban, nicht jedoch bei den Sicherheitsendpunkten.

Aus der Evidenzlage ergeben sich:

- **Hinweise** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber Warfarin hinsichtlich hämorrhagischer Schlaganfälle, intrakranieller größerer Blutungen und klinisch relevanter nicht größerer nicht gastrointestinaler Blutungen;

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- **Hinweise** auf einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber Warfarin hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität, des Kombinationsendpunkts „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität“, des Kombinationsendpunkts „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“, MACE, größerer Blutungen, klinisch relevanter nicht größerer Blutungen, größerer Blutungen oder klinisch relevanter nicht größerer Blutungen, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und aus dem positiven *Net Clinical Outcome* „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“;
- sowie ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber Warfarin hinsichtlich größerer nicht gastrointestinaler Blutungen bei vergleichbaren Ereignisraten für größere gastrointestinale Blutungen in den Behandlungsarmen;

Demgegenüber steht

- ein **Hinweis** auf einen **geringeren Nutzen** für Edoxaban gegenüber Warfarin hinsichtlich klinisch relevanter nicht größerer gastrointestinaler Blutungen.

Diese machen jedoch lediglich mit einer Häufigkeit von 5,2 % (gegenüber 3,5 % bei Warfarin) nur einen geringen Anteil der klinisch relevanten nicht größeren Blutungen unter Edoxaban aus.

In der Zusammenschau der signifikant positiven Effekte in den Bereichen Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Blutungsereignisse ergibt sich unter Einbeziehung des nachteiligen Effektes für die klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Edoxaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vitamin-K-Antagonisten.

Tabelle 1-9 fasst die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Edoxaban für die einzelnen Endpunkte zusammen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Edoxaban im Indikationsgebiet NVAf

Zielgröße	Edoxaban vs. VKA Effektschätzer[95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Kardiovaskuläre Mortalität	RR 0,87 [0,78; 0,97] p = 0,01	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Morbidität und kombinierte Endpunkte		
Schlaganfall (hämorrhagisch)	RR 0,54 [0,39; 0,77] p = 0,0004	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,90 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität	RR 0,91 [0,84; 0,98] p = 0,02	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität	RR 0,88 [0,80; 0,96] p = 0,006	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)	RR 0,89 [0,82; 0,98] p = 0,01	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Sicherheit		
Größere Blutung	RR 0,81 [0,727; 0,902] p = 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Intrakranielle größere Blutung	RR 0,53 [0,41; 0,69] p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,75 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
Größere nicht gastrointestinale Blutung	RR 0,63 [0,55; 0,73] p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,75 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zielgröße	Edoxaban vs. VKA Effektschätzer[95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Klinisch relevante nicht größere Blutung	RR 0,89 [0,83; 0,95] p = 0,0004	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung	RR 0,78 [0,73; 0,84] p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,90 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung	RR 1,52 [1,29; 1,78] <i>Kehrwert:</i> 0,66 [0,56; 0,78] p < 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,80 Hinweis auf einen geringeren Nutzen Ausmaß: beträchtlich
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung	RR 0,88 [0,78; 0,997] p = 0,04	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen– Ausmaß: gering
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR 0,96 [0,92; 0,99] p = 0,02	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Net Clinical Outcome		
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität	RR 0,91 [0,85; 0,97] p = 0,003	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
RR: Relatives Risiko KI: Konfidenzintervall KIs: obere Grenze Konfidenzintervall		

VTE

Edoxaban zeigte bei der Therapie und Sekundärprophylaxe erwachsener Patienten mit VTE einschließlich TVT und LE in der Zulassungsstudie HOKUSAI-VTE einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT.

Die Studie weist sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotential auf. Aufgrund der umfassenden Patientenzahl von 8.292 Patienten, dem praxisnahen Design und der hohen Ergebnissicherheit kann die Studie zur Ableitung eines Hinweises herangezogen werden.

Die vorliegende Auswertung erfolgte unabhängig von der Behandlungsdauer von 3-12 Monaten auf Basis der *Overall-Study*-Periode nach 12 Monaten sowohl für die Wirksamkeits- als auch für die Sicherheitsanalyse entgegen der im Studienprotokoll definierten Auswertung der Sicherheitsendpunkte *On-Treatment* (+ 3 Tage).

Statistisch signifikante Unterschiede mit Relevanz für die Ableitung des Zusatznutzens zeigten sich bei den Endpunkten „Intrakranielle größere Blutung“, „Klinisch relevante nicht größere Blutung“, „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ und „Größere Blutung und klinisch relevante nicht größere Blutung“, welche der Endpunktkategorie „Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)“ zugeordnet werden können. Für Patienten mit einer TVT oder einer LE ist die Verringerung von intrakraniellen Blutungen trotz der geringen Ereignisraten (0,2 % vs. 0,5 %) von großer klinischer Relevanz, da diese eine sehr schwere und häufig tödlich verlaufende Komplikation einer oralen Antikoagulationstherapie darstellen und daher als besonders gefährliche Blutungsereignisse einzustufen sind. Darüber hinaus konnte in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 gezeigt werden, dass die Vermeidung von klinisch relevanten nicht größeren Blutungen einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität - gemessen anhand des EQ-5D - der Patienten hat.

Aus der Evidenzlage ergibt sich:

- ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber Warfarin hinsichtlich intrakranieller größerer Blutungen;
- ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber Warfarin hinsichtlich klinisch relevanter nicht größerer Blutungen;
- ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber Warfarin hinsichtlich klinisch relevanter nicht größerer nicht gastrointestinaler Blutungen;
- ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber Warfarin hinsichtlich größerer Blutungen oder klinisch relevanten nicht größeren Blutungen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bekräftigt wird dieses Ergebnis durch das Vorliegen von weiteren signifikanten Ergebnissen („Jegliche Blutung“ und „Unerwünschte Ereignisse“) oberhalb der Zusatznutzenschwelle sowie keinerlei nachteiligen Effekten gegenüber der ZVT.

Aus den Subgruppenanalysen ergaben sich mit Ausnahme der Patienten mit einer Dosisadjustierung keine relevanten, systematisch abweichenden Ergebnisse im Vergleich zur Studienpopulation. Während die Auswertungen für die Patienten mit einer Dosisadjustierung darauf hindeuten, dass diese besonders von einer Behandlung mit Edoxaban im Hinblick auf die Sicherheit bei gleichzeitigem Erhalt der Wirksamkeit im Vergleich zu Warfarin profitieren, kann bezüglich der weiteren Subgruppenmerkmale von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Zielpopulation auf die Subgruppen ausgegangen werden.

In der Zusammenschau der signifikant positiven Effekte in den Bereichen Sicherheit und Blutungen ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** für Edoxaban im Vergleich zur ZVT Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin)

Die Tabelle 1-10 fasst die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Edoxaban für die einzelnen Endpunkte zusammen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Edoxaban im Indikationsgebiet VTE

Zielgröße	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer[95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit		
Intrakranielle größere Blutung	RR 0,45 [0,22; 0,96] p = 0,03	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Klinisch relevante nicht größere Blutung	RR 0,86 [0,75; 0,99] p = 0,03	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung	RR 0,80 [0,69; 0,94] p = 0,006	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung	RR 0,88 [0,775; 0,998] p = 0,0458	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Jegliche Blutung	RR 0,87 [0,81; 0,94] p = 0,0004	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,90 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
Unerwünschte Ereignisse	RR 0,97 [0,946; 0,997] p = 0,0312	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,90 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
RR: Relatives Risiko KI: Konfidenzintervall KIs: obere Grenze Konfidenzintervall		

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

NVAF

Vorhofflimmern (VHF) ist eine fortschreitende Erkrankung, die unabhängig von der Therapie zu einer dauerhaften Arrhythmie führen kann. VHF kann ohne erkennbare Ursache (idiopathisch) auftreten und ohne begleitende Risikofaktoren bestehen (isoliertes VHF). Die große Mehrheit der Patienten mit VHF weist jedoch kardiale oder andere Begleiterkrankungen wie Hypertonie, Adipositas oder Diabetes mellitus auf. VHF-Patienten berichten über Herzklopfen, Herzrasen, Druck auf der Brust, Luftnot, Leistungsschwäche oder Schwindel. Dadurch ist die Lebensqualität bei diesen Patienten, insbesondere im höheren Lebensalter, üblicherweise deutlich eingeschränkt. Initial kann sich das VHF in Form eines Schlaganfalls oder einer TIA präsentieren. Die langfristige Mortalität (nicht differenziert nach Pathogenese) ist bei VHF um das Zweifache und das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall um das Drei- bis Fünffache erhöht. Für das NVAF besteht bei Vorliegen von mindestens einem Risikofaktor prinzipiell eine Indikation zur oralen Antikoagulation, die dauerhaft, ggf. lebenslang, auch bei scheinbar längerem Nichtvorhandensein von VHF beizubehalten ist. Ausnahmen beinhalten ein nicht beherrschbares Blutungsrisiko und Formen von VHF mit eindeutig passagerer Ursache.

Gemäß aktueller Leitlinien sind die Nicht-VKA oralen Antikoagulanzen (NOAK) wirksamer, sicherer und in der Anwendung praktischer als die VKA. Deshalb sollten für die Mehrzahl der Patienten NOAK (z. B. Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban) den VKA vorgezogen werden.

VTE

Venöse Thromboembolien (VTE) werden in zwei klinische Entitäten zusammengefasst: Bei der TVT bildet sich ein Thrombus im tiefen Venensystem, meistens im Bein. Falls er sich löst (d. h. zum Embolus wird), mit dem venösen Blutstrom in die Lunge gelangt und dort eine Lungenarterie verschließt, kann es zu einer schwerwiegenden Komplikation kommen, der LE. VTE führen in zahlreichen Fällen zu Folgeerkrankungen und somit zu einer chronischen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Morbidität. Vorrangig zu nennen sind Rezidive einer VTE, die Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms (PTS) sowie die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH). Die häufigste Langzeitkomplikation stellt das PTS dar, das sich innerhalb von zwei Jahren bei 30 bis 50 % der Patienten entwickelt und mit Varikosen, Ödemen, Ulzerationen, Lipodermasklerosen und Hyperpigmentation assoziiert sein kann. Auch wenn sich VTE spontan manifestieren können (idiopathische bzw. „unprovozierte“ Form), treten sie oft bei Patienten mit erworbenen (z. B. Alter, Krebserkrankung) oder angeborenen Risikofaktoren (z. B. Antithrombin-Mangel, Faktor-V-Leiden-Mutation) auf.

Es besteht eine enge Beziehung zwischen TVT- und LE-Ereignissen: 40-50 % der Patienten mit einer symptomatischen TVT haben auch eine LE, und bei ca. 70 % der Patienten mit LE findet sich auch eine TVT. Weiter besteht ein eindeutiger Zusammenhang zwischen höherem Alter und Prävalenz einer VTE. Das Risiko ist ab etwa dem 40., insbesondere aber ab dem 65. Lebensjahr, deutlich erhöht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

NVAF

Das mit NVAF assoziierte Risiko und die hohe Prävalenz der Risikofaktoren führen dazu, dass fast alle VHF-Patienten eine Antikoagulation erhalten sollen. Ausnahmen bestehen nur für Patienten ohne Risikofaktoren, oder für die eine Antikoagulation nicht geeignet ist. Für die Langzeittherapie von VHF werden VKA und NOAK eingesetzt.

Die Prophylaxe mit VKA kann das Schlaganfallrisiko um ca. 64 % senken. Allerdings haben VKA ein enges therapeutisches Fenster, wobei eine Überdosierung mit einer erhöhten Blutungsrate und eine Unterdosierung mit einer erhöhten Schlaganfallrate einhergehen. Es bestehen zahlreiche Interaktionen mit Vitamin-K-reichen Nahrungsmitteln und diversen Medikamenten, sodass eine intensive Patientenschulung im Umgang mit potentiellen Einflussfaktoren erforderlich ist. Diese Nachteile führen zu einer eingeschränkten Compliance des Patienten.

Edoxaban wird unabhängig von der Indikation einmal täglich oral verabreicht, weist eine geringe Anzahl von Arzneimittelinteraktionen auf und interagiert nicht mit Vitamin-K-haltigen Nahrungsmitteln. Die Einnahme ist unabhängig von den Mahlzeiten. Es sind bisher keine klinisch relevanten Interaktionen mit CYP3A4-Inhibitoren, -Induktoren oder -Substraten bekannt und eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Patienten unter antikoagulativer Behandlung sind häufig multimorbide und werden mit zahlreichen weiteren Arzneimitteln behandelt. Durch das geringe Interaktionspotential mit dem CYP3A4-Isoenzym wird die Behandlung vereinfacht und die Patientensicherheit erhöht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

VTE

Als Standardtherapie für die orale Antikoagulation in der frühen Erhaltungsphase und langfristigen Sekundärprophylaxe von VTE kommen VKA (z. B. Phenprocoumon, Warfarin) und NOAK (z. B. Dabigatran, Rivaroxaban) in Frage.

VKA können das Risiko für ein VTE-Rezidiv um bis zu 95 % senken, gehen jedoch mit einem Risiko für größere Blutungen von 3,8 % einher. Gleichzeitig weisen sie ein enges therapeutisches Fenster auf, da eine Unterdosierung (niedrige INR) mit einer erhöhten VTE-Rezidivrate, eine Überdosierung (hohe INR) hingegen mit einer erhöhten Rate an Blutungen einhergeht. Darüber hinaus ist bei einer VKA-Therapie zu beachten, dass zahlreiche Interaktionen mit Nahrungsmitteln und Medikamenten auftreten können. Die regelmäßigen Kontrollen, Arztbesuche und Blutabnahmen bei Patienten unter VKA-Therapie führen zu einer eingeschränkten Therapiezufriedenheit.

Edoxaban wird unabhängig von der Indikation einmal täglich oral verabreicht, weist eine geringe Anzahl möglicher Interaktionen mit anderen Arzneimitteln auf und interagiert nicht mit Vitamin-K-haltigen Nahrungsmitteln. Die Einnahme ist unabhängig von den Mahlzeiten. Edoxaban wird nur zu einem sehr geringen Anteil (< 10 %) durch CYP3A4/5 metabolisiert. Es sind bisher keine klinisch relevanten Interaktionen mit CYP3A4-Inhibitoren, -Induktoren oder -Substraten bekannt, und eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Patienten unter antikoagulativer Behandlung sind häufig multimorbide und werden mit zahlreichen weiteren Arzneimitteln behandelt. Da das CYP3A4-Isoenzym bei einer ganzen Reihe an Arzneistoffen von zentraler Bedeutung ist, vereinfacht das geringere Interaktionspotential von Edoxaban die Behandlung und erhöht die Patientensicherheit.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien (NVAF)	926.000-1.093.000
B	Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE	127.000

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien (NVAf)	Erwachsene Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor	beträchtlich	926.000-1.093.000
B	Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE	Erwachsene Patienten mit VTE einschließlich TVT und LE	gering	127.000

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien (NVAF)	1.023,90	948.130.928– 1.119.122.142
B	Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE	1.023,90	130.035.235

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.078.166.163 - 1.249.157.377

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien (NVAf)	Erwachsene Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor	1.023,90	948.130.928– 1.119.122.142
B	Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE	Erwachsene Patienten mit VTE einschließlich TVT und LE	1.023,90	130.035.235

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.078.166.163 - 1.249.157.377

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien (NVAF)	Phenprocoumon	Erwachsene Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor	36,45 – 96,16 ^b	33.755.015 – 105.100.148
		Warfarin	Erwachsene Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor	37,47 – 128,90 ^c	34.701.387 – 140.885.514
B	Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE	Phenprocoumon	Erwachsene Patienten mit VTE einschließlich TVT und LE	36,45 – 96,16 ^b	4.629.468 – 12.212.003
		Warfarin	Erwachsene Patienten mit VTE einschließlich TVT und LE	37,47 – 128,90 ^c	4.759.262 – 16.370.046

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Untere Spanne: Tagestherapiekosten von 0,08 € (Patienten mit ½Tablette pro Tag = 1,5 mg Erhaltungsdosis) multipliziert mit 365 Tagen (Jahrestherapiekosten Phenprocoumon: 0,08 € x 365 Tage = 28,65 €) + untere Spanne der zusätzlichen GKV-Leistungen von 7,80 € = 36,45 € (Jahrestherapiekosten pro Patient insgesamt); Obere Spanne: Tagestherapiekosten von 0,24 € (Patienten mit 1½Tabletten pro Tag = 4,5 mg Erhaltungsdosis) multipliziert mit 365 Tagen (Jahrestherapiekosten Phenprocoumon: 0,24 € x 365 Tage = 85,96 €) + obere Spanne der zusätzlichen GKV-Leistungen von 10,20 € = 96,16 € (Jahrestherapiekosten pro Patient insgesamt).

c: Untere Spanne: Tagestherapiekosten von 0,08 € (Patienten mit ½Tablette pro Tag = 2,5 mg Erhaltungsdosis) multipliziert mit 365 Tagen (Jahrestherapiekosten Warfarin: 0,08 € x 365 Tage = 29,67 €) + untere Spanne der zusätzlichen GKV-Leistungen von 7,80 € = 37,47 € (Jahrestherapiekosten pro Patient insgesamt); Obere Spanne: Tagestherapiekosten von 0,33 € (Patienten mit 2 Tabletten pro Tag = 10 mg Erhaltungsdosis) multipliziert mit 365 Tagen (Jahrestherapiekosten Warfarin: 0,33 € x 365 Tage = 118,70 €) + obere Spanne der zusätzlichen GKV-Leistungen von 10,20 € = 128,90 € (Jahrestherapiekosten pro Patient insgesamt).

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit erhöhten Leberenzymen (ALT/AST > 2 x ULN) oder einem Gesamtbilirubinwert $\geq 1,5$ x 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.