

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Edoxaban (Lixiana[®])

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 17.07.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Vergleich der genannten Arzneimittel und ihrer pharmakologischen Eigenschaften	14
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Wirkmechanismen der Antikoagulanzen in der Gerinnungskaskade (modifiziert nach [Witzenbichler 2011]).....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADP	Adenosindiphosphat
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
C _{max}	Maximale Konzentration
CYP	Cytochrom P450
DGA	Deutsche Gesellschaft für Angiologie
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ENGAGE AF TIMI 48	<i>Effective aNticoaGulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FI	Fachinformation
FXa	Faktor Xa
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
h	Stunde
HIT	Heparininduzierte Thrombozytopenie
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LE	Lungenembolie
mg	Milligramm
NMH	Niedermolekulares Heparin
NOAK	Nicht-VKA orale Antikoagulanzen
NVAF	<i>Non-valvular atrial fibrillation</i> (nicht valvuläres Vorhofflimmern)
P-gp	P-Glykoprotein
PIVKA	<i>Proteins Induced by Vitamin-K-Absence</i>
PT	Prothrombinzeit
PZN	Pharmazentralnummer
t _{1/2}	Halbwertszeit
TIA	Transitorische ischämische Attacke

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

TVT	Tiefe Venenthrombose
TZ	Thrombinzeit
UFH	Unfraktioniertes Heparin
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
VTE	Venöse Thromboembolie

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: 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) ^a

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10714261	EU/1/15/993/003	60 mg	10 (Sample Pack)
10714172	EU/1/15/993/003	60 mg	10 (Retail)
10714255	EU/1/15/993/018	60 mg	28 (Retail)
10714284	EU/1/15/993/024	60 mg	98 (Retail)
10714309	EU/1/15/993/028	60 mg	100 (Klinik)
10714048	EU/1/15/993/002	30 mg	10 (Sample Pack)
10714143	EU/1/15/993/002	30 mg	10 (Retail)
10714031	EU/1/15/993/005	30 mg	28 (Retail)
10714060	EU/1/15/993/011	30 mg	98 (Retail)
10714083	EU/1/15/993/015	30 mg	100 (Klinik)
10713994	EU/1/15/993/001	15 mg	10 (Retail)
10714002	EU/1/15/993/016	15 mg	10 (Klinik)

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

„Edoxaban ist ein hoch selektiver, direkter und reversibler Inhibitor von Faktor Xa, der Serinprotease in der gemeinsamen Endstrecke der Gerinnungskaskade. Edoxaban hemmt den freien Faktor Xa und die Prothrombinase-Aktivität. Die Faktor-Xa-Hemmung in der Gerinnungskaskade vermindert die Thrombinbildung, verlängert die Gerinnungszeit und vermindert das Risiko einer Thrombusbildung“. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015]

„Edoxaban bewirkt ein rasches Einsetzen der pharmakodynamischen Wirkung innerhalb von 1-2 Stunden; dies entspricht dem Zeitpunkt der maximalen Edoxaban-Exposition (C_{max}). Die mithilfe des Anti-Faktor-Xa-Tests gemessenen pharmakodynamischen Wirkungen sind vorhersagbar und korrelieren mit der Edoxaban-Dosis und -Konzentration. Infolge der FXa-Hemmung verlängert Edoxaban auch die Gerinnungszeit in Tests wie der Bestimmung der Prothrombinzeit (PT) und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT). Bei der therapeutischen Dosierung ist zwar damit zu rechnen, dass Veränderungen dieser Gerinnungswerte zu beobachten sind, doch sind diese Veränderungen geringfügig, weisen eine hohe Variabilität auf und sind bei der Kontrolle der gerinnungshemmenden Wirkung von Edoxaban nicht hilfreich“. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015]

Edoxaban ist nach Rivaroxaban und Apixaban der dritte Vertreter der oralen Faktor-Xa-Inhibitoren (ATC-Code: B01AF; siehe Abbildung 1). Alle Wirkstoffe unterscheiden sich quantitativ in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften (siehe Tabelle 2-3).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Edoxaban weist für Dosierungen von 15 mg bis 60 mg eine in etwa zur Dosis proportionale (lineare) und vorhersehbare Pharmakokinetik auf. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei 62 %. Die Einnahme zusammen mit der Nahrung kann den maximalen Plasmaspiegel in unterschiedlicher Stärke erhöhen, hat aber nur minimale Auswirkungen auf die Gesamtexposition (Fläche unter der Kurve, AUC). „In den Studien ENGAGE AF-TIMI 48 und Hokusai-VTE wurde Edoxaban zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen“. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015]

Die Proteinbindung von Edoxaban liegt bei 55 %. Bei einmal täglicher Gabe kommt es nicht zu einer bedeutsamen Kumulation des Wirkstoffs. Das Fließgleichgewicht (*steady state*) wird innerhalb von 3 Tagen erreicht. Bei gesunden Probanden wird die totale Clearance auf 22 (\pm 3) l/Stunde geschätzt; 50 % werden renal eliminiert (11 l/Stunde). Die renale Clearance macht etwa 35 % der eingenommenen Dosis aus. Die restliche Clearance erfolgt durch Metabolisierung und biliäre/intestinale Exkretion. Die $t_{1/2}$ bei oraler Gabe beträgt 10-14 Stunden. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015]

Edoxaban wird nur geringfügig (< 10 %) über das Cytochrom-System (CYP3A4/5) metabolisiert.

Wie alle oralen Faktor-Xa-Inhibitoren interagiert auch Edoxaban mit P-Glykoprotein (P-gp), einem ubiquitär vorkommenden membranständigen Transportprotein, das relativ unspezifisch im Darmepithel Fremdstoffe in das Darmlumen transportiert. Eine Vielzahl von Arzneistoffen interagiert mit P-gp, wobei Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol, starke Hemmstoffe des P-gp repräsentieren. Da es bei gleichzeitiger Gabe von Edoxaban und diesen Wirkstoffen zu Interaktionen und einer Wirkungsverstärkung von Edoxaban kommen kann, ist in diesen Fällen dessen Dosis von 60 mg auf 30 mg zu reduzieren. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015]

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für das Anwendungsgebiet A (Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter \geq 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese) sind in Deutschland zugelassen und im gegebenen Kontext relevant: die Vitamin-K-Antagonisten (VKA) Warfarin (Coumadin[®]) und Phenprocoumon (Marcumar[®], Falithrom[®], Generika), der Thrombozytenfunktionshemmer Clopidogrel (Plavix[®], Iscover[®]), aus der Gruppe der Nicht-VKA oralen Antikoagulanzen (NOAK) die Faktor-Xa-Inhibitoren Apixaban (Eliquis[®]) und Rivaroxaban (Xarelto[®]) sowie der Thrombininhibitor Dabigatran (Pradaxa[®]).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Für das Anwendungsgebiet B (Behandlung von venösen Thromboembolien (VTE) einschließlich tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden VTE bei Erwachsenen) ist die Differenzierung der verschiedenen Behandlungsphasen der VTE relevant: [Goldhaber 2012]

- In der Initialphase der Behandlung (in der Regel mindestens 5 Tage) sind die niedermolekularen Heparine (NMH; z. B. Enoxaparin[®]), unfraktionierte Heparine (UFH), der direkte parenterale Faktor-Xa-Hemmer Fondaparinux sowie die NOAK Apixaban und Rivaroxaban zugelassen.
- Für die nachfolgende frühe Erhaltungsphase der Therapie (ca. 5 Tage nach dem Ereignis bis ca. 3 Monate) sind Vitamin-K-Antagonisten sowie die NOAK Apixaban, Rivaroxaban und Dabigatran zugelassen.
- In der langfristigen Sekundärprophylaxe (Langzeittherapie > 3 Monate) sind dieselben Medikamente wie in der frühen Erhaltungsphase zugelassen. Die Dauer der Behandlung in der langfristigen Sekundärprophylaxe hängt vom individuellen Risiko-Nutzen-Profil des betroffenen Patienten ab, wobei das Blutungs- und das Rezidivrisiko gegeneinander abzuwägen sind. [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010, Konstantinides 2014]

Edoxaban wird nicht in der Initialbehandlung der VTE eingesetzt, sondern in der frühen Erhaltungsphase und in der langfristigen Sekundärprophylaxe. Für die Initialbehandlung der VTE ist Edoxaban nicht zugelassen. Aus diesem Grund werden die Wirkstoffe Heparine, NMH, das Reservemedikament Danaparoid (Heparinoid [Orgaran[®]] bei Patienten mit heparininduzierter Thrombozytopenie [HIT] oder HIT in der Anamnese) sowie Fondaparinux (Arixtra[®]), die sämtlich zur Initialbehandlung der VTE zugelassen sind, nicht in diesem Modul beschrieben.

In Deutschland zugelassen und im gegebenen Kontext für das Anwendungsgebiet B (Behandlung von venösen Thromboembolien [VTE] und Prävention von rezidivierenden VTE) relevant sind somit die VKA Phenprocoumon (Falithrom[®], Marcumar[®], Generika) und Warfarin (Coumadin[®]) sowie die NOAK Apixaban (Eliquis[®]), Dabigatran (Pradaxa[®]) und Rivaroxaban (Xarelto[®]).

Nach Apixaban und Rivaroxaban ist Edoxaban der dritte orale Faktor-Xa-Inhibitor, der in Deutschland für die genannten Indikationsgebiete verfügbar ist. Als weiterer Vertreter der NOAK ist Dabigatran zu nennen, der als direkter Thrombininhibitor einen anderen Therapieansatz aufweist. Er wirkt ausschließlich über die direkte Inhibition des Faktors IIa (Thrombin). [Boehringer Ingelheim International GmbH 2014] Für Edoxaban ist aufgrund seines Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils – wie bei Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban – kein regelmäßiges Gerinnungsmonitoring mit Dosisanpassungen notwendig. Allerdings ist bei den NOAK eine Überprüfung der Nierenfunktion mit Bestimmung der Kreatinin-Clearance erforderlich.

Hierin besteht ein wesentlicher Unterschied zur Behandlung mit VKA (Warfarin und Phenprocoumon), für die ein regelmäßiges Monitoring der *International Normalized Ratio* (INR) mit Dosierungsanpassung erforderlich ist. [Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014, Meda Pharma GmbH & Co.KG 2014]

Nachstehend werden die relevanten Präparate im Einzelnen dargestellt. Die Angaben und Texte wurden fast ausschließlich den Fachinformationen der Präparate entnommen, da sich zwischen diesen und der (Sekundär-)literatur teilweise deutliche Abweichungen ergaben.

Vitamin-K-Antagonisten aus der Gruppe der Coumarine

In Deutschland wird von den VKA fast ausschließlich Phenprocoumon verschrieben und nur in Einzelfällen Warfarin [Hein L. 2014]. Phenprocoumon (ATC-Code: B01AA04) unterscheidet sich von Warfarin (ATC-Code: B01AA03) hauptsächlich durch seine deutlich längere Halbwertszeit ($t_{1/2}$) (ca. 156 Stunden gegenüber 35-45 Stunden). [Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014, Meda Pharma GmbH & Co.KG 2014]

Vitamin-K-Antagonisten, die oral eingenommen werden, unterscheiden sich nicht im Wirkmechanismus. Sie hemmen in der Leber die Bildung aktiver Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX und X), Protein C und S aus inaktiven „Precursor“-Proteinen. [Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014, Meda Pharma GmbH & Co.KG 2014] Für diese Aktivierung ist Vitamin K notwendig, welches hierbei zum inaktiven Vitamin-K-2,3-Epoxid oxidiert und anschließend wieder zum nativen Vitamin K reduziert wird (Vitamin-K-Epoxid-Zyklus). *„Vitamin K ist ein essenzieller Kofaktor für die postribosomale Vitamin K-abhängige Synthese der Blutgerinnungsfaktoren.“* Coumarine unterbrechen diesen Zyklus, indem sie die enzymatische Reduktion des Epoxides zum Vitamin K hemmen. *„Hieraus resultiert eine verminderte Regeneration von biologisch wirksamem Vitamin K sowie die Zunahme der inaktiven Vorstufen der Gerinnungsproteine (proteins induced by vitamin-K-absence [PIVKA]) in Leber und Plasma. Darüber hinaus werden weitere Vitamin K-abhängige Carboxylierungsreaktionen in anderen Organen gehemmt (z. B. in Niere, Plazenta, Knochen)“.* [Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014, Meda Pharma GmbH & Co.KG 2014]

Die gerinnungshemmende Wirkung der VKA setzt mit einer Latenz ein (Phenprocoumon 48-72 Stunden, Warfarin 24 Stunden). Falls eine rasche Antikoagulation erforderlich ist, muss deshalb die initiale Therapie mit Heparin eingeleitet werden. [Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014] Die maximale Wirkung der Antikoagulantientherapie kann 72-96 Stunden später eintreten. *„Die Dauer der Wirkung einer Einzeldosis von racemischem Warfarin beträgt 2 bis 5 Tage. Die Effekte einer täglichen Erhaltungsdosis sind überlappend.“* Die bereits gebildeten Gerinnungsfaktoren werden durch VKA nicht beeinflusst. *„Weder haben Antikoagulantien einen direkten Einfluss auf einen gebildeten Thrombus, noch können sie Gewebeerstörungen durch Ischämie umkehren“.* [Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014]

Die Dosierung von Coumarinen ist durch die Bestimmung der Thromboplastinzeit zu überwachen und individuell anzupassen. *„Das Messergebnis dieser Bestimmung wird als INR angegeben. Die erste Bestimmung sollte stets als Gesamtgerinnungsbestimmung vor Beginn*

der Behandlung erfolgen. Ab dem dritten Tag muss regelmäßig die Thromboplastinzeit bestimmt werden, um den Reaktionstyp des Patienten festzustellen (Hypo-, Normo-, Hyperreaktion“. [Meda Pharma GmbH & Co.KG 2014] Angestrebt wird ein wirksamer Bereich für die von diesem Dossier erfassten Erkrankungen von 2,0-3,0 INR. *„Die Erhaltungsdosis muss - ebenso wie die Initialdosis - dem ermittelten INR-Wert angepasst werden. Die Gerinnung sollte bei stabil eingestellten Patienten in regelmäßigen Zeitabständen, mindestens alle 3 bis 4 Wochen, überprüft werden“.* [Meda Pharma GmbH & Co.KG 2014]

„Aufgrund vielfacher Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten dürfen Patienten während einer Therapie mit Marcumar® weitere Medikamente grundsätzlich nur nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt einnehmen oder absetzen.“ Bei Änderungen der Komedikation durch Hinzufügen oder Absetzen zusätzlich eingenommener Medikamente, sollten häufiger Gerinnungskontrollen durchgeführt werden. *„Bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Medikamenten oder bei abrupter Umstellung der Ernährungsgewohnheiten und Einnahme von Vitamin K-haltigen Präparaten sowie bei interkurrenten oder gleichzeitig bestehenden Erkrankungen (z. B. Lebererkrankungen, Herzinsuffizienz) kann es zu einer veränderten Wirksamkeit von Phenprocoumon kommen. In diesen Fällen empfiehlt es sich, häufigere Gerinnungskontrollen vorzunehmen“.* [Meda Pharma GmbH & Co.KG 2014]

Thrombozytenaggregationshemmer

Clopidogrel (ATC-Code: B01AC-04), das einmal täglich oral verabreicht wird, ist ein Inhibitor der Thrombozytenaggregation. Clopidogrel, ein Prodrug, muss durch CYP450-Enzyme metabolisiert werden, um den die Thrombozytenaggregation hemmenden aktiven Metaboliten zu bilden: *„Der aktive Metabolit von Clopidogrel hemmt selektiv die Bindung von Adenosindiphosphat (ADP) an dessen Thrombozytenrezeptor (P2Y₁₂) und die nachfolgende ADP-vermittelte Aktivierung des Glycoprotein-GP-IIB/IIIa-Komplexes, so dass es zu einer Hemmung der Thrombozytenaggregation kommt. Aufgrund der irreversiblen Bindung sind Thrombozyten für den Rest ihrer Lebenszeit (ungefähr 7-10 Tage) beeinträchtigt, und die Wiederherstellung der normalen Thrombozytenfunktion entspricht der Geschwindigkeit der Thrombozytenneubildung. Darüber hinaus hemmt Clopidogrel auch die durch andere Substanzen ausgelöste Thrombozytenaggregation, indem die Verstärkung der Thrombozytenaktivierung durch das freigesetzte ADP gehemmt wird. Da der aktive Metabolit durch CYP450-Enzyme gebildet wird (einige davon unterliegen einem genetischen Polymorphismus oder können durch andere Arzneimittel gehemmt werden), werden nicht alle Patienten eine ausreichende Thrombozytenaggregationshemmung haben“.* [Sanofi Clir SNC 2015]

Clopidogrel ist trotz der bestehenden Zulassung u. a. in der Indikation Verhinderung von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten bei NVAF und einem oder mehreren Risikofaktoren ausweislich der aktuellen Leitlinien der *European Society of Cardiology* (ESC) zu Vorhofflimmern (VHF) nicht das Medikament der ersten Wahl. Sollte ein Patient jegliche orale Antikoagulation (VKA oder NOAK) ablehnen, ist eine Plättchenfunktionshemmer-Therapie in Kombination mit Acetylsalicylsäure 75-100 mg plus 75 mg Clopidogrel täglich (bei geringem Blutungsrisiko) oder - weniger wirksam - nur

Acetylsalicylsäure 75-325 mg täglich in Betracht zu ziehen (Empfehlungsgrad IIa, Evidenz A). [Camm 2010]

Direkte orale Faktor Xa-Inhibitoren

Apixaban (ATC-Code: B01AF02) ist *„ein hochwirksamer, oraler, reversibler, direkter und hoch selektiver Inhibitor des aktiven Zentrums von Faktor Xa. Für die antithrombotische Aktivität ist Antithrombin III nicht erforderlich. Apixaban hemmt die Aktivität des freien und Blutgerinnsel gebundenen Faktors Xa sowie der Prothrombinase. Apixaban hat keine direkten Wirkungen auf die Thrombozytenaggregation, hemmt aber indirekt die durch Thrombin induzierte Thrombozytenaggregation. Durch Hemmung des Faktors Xa beugt Apixaban der Bildung von Thrombin und der Entstehung von Thromben vor“*. [...] *„Auch wenn eine Behandlung mit Apixaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, kann ein kalibrierter quantitativer anti-Faktor Xa Test in Ausnahmesituationen nützlich sein, wenn die Kenntnis der Apixaban-Exposition bei klinischen Entscheidungen hilfreich sein könnte, z.B. bei Überdosierungen und Notfalloperationen“*. [Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2014]

Rivaroxaban (ATC-Code: B01AF01) ist *„ein oral bioverfügbarer, hoch selektiver, direkter Inhibitor von Faktor Xa. Die Inhibition von Faktor Xa unterbricht den intrinsischen und extrinsischen Weg der Gerinnungskaskade, wobei sowohl die Bildung von Thrombin als auch von Blutgerinnseln inhibiert wird. Rivaroxaban inhibiert Thrombin (aktivierter Faktor II) nicht und es konnte kein Einfluss auf die Thrombozyten gezeigt werden“*. *„Beim Menschen wurde eine dosisabhängige Inhibition der Faktor Xa-Aktivität beobachtet. Während der Behandlung mit Rivaroxaban ist ein Monitoring der Gerinnungsparameter in der klinischen Routine nicht erforderlich. Wenn dieses jedoch klinisch angezeigt ist, können die Rivaroxaban-Spiegel mit kalibrierten quantitativen Anti-Faktor Xa-Tests bestimmt werden“* [Bayer Pharma AG 2014].

Orale Thrombin-Hemmer

Dabigatran (ATC-Code: B01AE07) ist *„ein stark wirksamer, kompetitiver, reversibler direkter Thrombin-Hemmer. Dabigatranetexilat ist ein kleinmolekulares Prodrug, das keine pharmakologische Aktivität aufweist.“* Es wird nach oraler Anwendung *„rasch resorbiert und mittels Esterase-katalysierter Hydrolyse im Plasma und in der Leber in Dabigatran umgewandelt.“* *„Da Thrombin (Serinprotease) in der Gerinnungskaskade die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin bewirkt, verhindert seine Hemmung folglich die Thrombusentstehung. Darüber hinaus hemmt Dabigatran sowohl freies als auch fibrin gebundenes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation. Dabigatran führt zu einer Verlängerung der Thrombinzeit (TZ), der Ecarin-clotting-Zeit (ECT) und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT)“*. [Boehringer Ingelheim International GmbH 2014]

Pharmakokinetische Kenngrößen der genannten Substanzen sind in Tabelle 2-3 zusammengestellt.

Für das Anwendungsgebiet *„Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren“* und für die *„Behandlung von venösen Thromboembolien (VTE) einschließlich tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe*

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

von rezidivierenden VTE bei Erwachsenen“ wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in Abstimmung mit dem Antragsteller als zweckmäßige Vergleichstherapie die VKA bestimmt, wobei Phenprocoumon oder Warfarin gleichwertige Alternativen darstellen. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014]

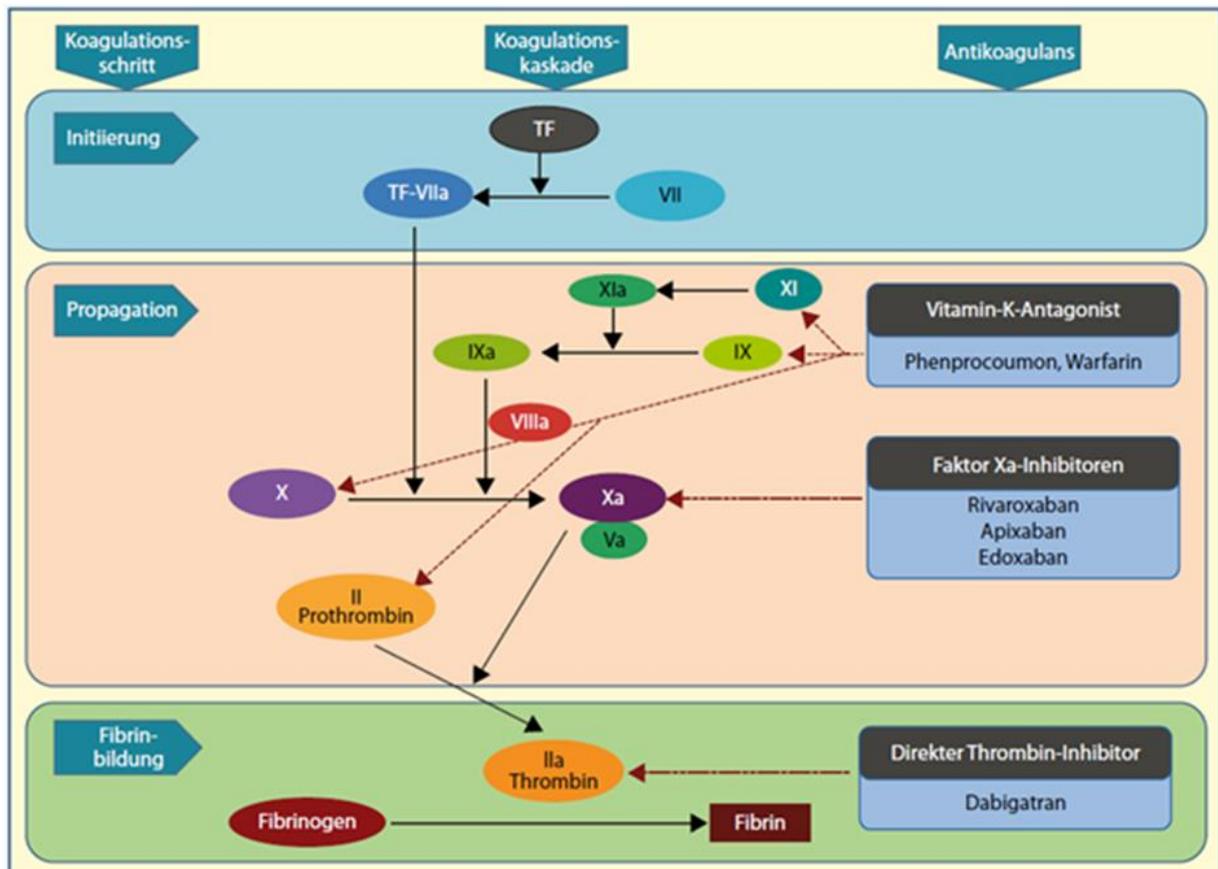


Abbildung 1: Wirkmechanismen der Antikoagulanzen in der Gerinnungskaskade (modifiziert nach [Witzenbichler 2011])

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Vergleich der genannten Arzneimittel und ihrer pharmakologischen Eigenschaften

Substanz	Edoxaban [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015]	Warfarin [Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014]	Phenprocoumon [Meda Pharma GmbH & Co.KG 2014]	Clopidogrel [Sanofi Clir SNC 2015]	Apixaban [Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2014]	Dabigatran [Boehringer Ingelheim International GmbH 2014]	Rivaroxaban [Bayer Pharma AG 2014]
Zielmolekül	Xa	Vit. K-abhängige Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, XI)		Thrombozyten ^c	Xa	IIa (Thrombin)	Xa
Bioverfügbarkeit, %	62	nahezu vollständig		> 50	50	6,5	80-100
Zeit bis zu maximaler Konzentration (C _{max}), h	1-2	4	k. A.	0,75	3-4	0,5-2	2-4
Zeit bis Wirkung, h	1-2	72-96 ^f	48-72	k. A.	k. A.	k. A.	2-4
Halbwertszeit, h	10-14	35-45	156	6	12	12-14	5-13
Renale Clearance, %	35 ^a /50 ^d	<10	<15	50	27 ^d	85 ^d	66 ^a
P-gp als Transporter	ja	nein		nein	ja	ja ^g	ja
CYP Metabolismus, %	< 10	überwiegend		15	25	keiner	32 ^e
Proteinbindung, %	55	99		94-98	87	34-35	92-95
Dosisschema pro Tag	1 x	1 x ^b		1 x	2 x	2 x	1-2 x
Gerinnungskontrolle	nein	ja		nein	nein	nein	nein
<p>a: der applizierten Dosis b: mit Dosisanpassung gemäß Ziel-INR c: Aggregationshemmung d: der resorbierten Dosis e: Wert entnommen aus dem CHMP <i>assessment report</i> von Xarelto [European Medicines Agency (EMA) 2008] f: maximale Wirkung; Antikoagulationseffekt tritt im Allgemeinen innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme ein. g: Dabigatran ist kein Substrat des Effluxtransporters P-Glykoprotein, jedoch dessen Prodrug Dabigatranetexilat. C_{max} = maximale Konzentration; CYP = Cytochrom P450; FI = Fachinformation; h = Stunde; k. A. = keine Angabe; P-gp = P-Glykoprotein; Vit. K = Vitamin K</p>							

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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	nein	beantragt	A
Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen	nein	beantragt	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete wurden der SmPC von Edoxaban (Lixiana®) entnommen

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationsbeschaffung für Modul 2 zielte auf öffentlich zugängliche Daten zu zugelassenen Anwendungsgebieten, pharmakologischen Eigenschaften und Wirkmechanismen der dargestellten Arzneimittel ab.

Vorrangig wurden die Fachinformationen der zugelassenen Arzneimittel ausgewertet und überwiegend wörtlich wiedergegeben, da deren Inhalte mit den Zulassungsbehörden abgestimmt sind.

Zusätzlich wurden für die Identifizierung relevanter Artikel Recherchen in PubMed mit Fokus auf Übersichtsartikel, nationale und internationale Leitlinien sowie die Bewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und des G-BA zu den Arzneimitteln in den genannten Indikationsgebieten berücksichtigt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bayer Pharma AG. Xarelto® 20 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 12.2014. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 13.03.2015]. 2014.

2. Boehringer Ingelheim International GmbH. Pradaxa® 110 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 12.2014. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 02.02.2015]. 2014.

3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Coumadin® 5 mg: Fachinformation [online]. Stand: 04.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 02.02.2015]. 2014.

4. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Eliquis® 5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 07.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 02.02.2015]. 2014.

5. Camm, A. J., Kirchhof, P., Lip, G. Y., Schotten, U., Savelieva, I. 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) (inklusive Corrigendum). *Europace* 2010; 12(10): 1360-1420.

6. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. Stand: 03.07.2015. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf [Zugriff: 15.07.2015]. 2015.

7. Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) Interdisziplinäre S2-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. *European Journal of Vascular Medicine* 2010; 39(78): 1-39.

8. European Medicines Agency (EMA). CHMP ASSESSMENT REPORT FOR Xarelto. Procedure No. EMEA/H/C/000944 [online]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000944/WC500057122.pdf [Zugriff: 06.05.2015]. 2008.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-035. Edoxaban zur Behandlung von venösen Thromboembolien vom 11.07.2014. 2014.

10. Goldhaber, S. Z., Bounameaux, H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *The Lancet* 2012; 379(9828): 1835-1846.
11. Hein L. Kapitel 15.1.: Antikoagulantien. In: Schwabe U, Paffrath DH, editors.: *Arzneiverordnungs-Report 2014: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Springer Verlag Heidelberg. 2014: 470-477.
12. Konstantinides, S. V., Torbicki, A., Agnelli, G., Danchin, N., Fitzmaurice, D. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2014.
13. Meda Pharma GmbH & Co.KG. Marcumar®: Fachinformation [online]. Stand: 08.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 02.02.2015]. 2014.
14. Sanofi Clir SNC. Plavix® 75 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 02.2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 06.05.2015]. 2015.
15. Witzenbichler, B. Antikoagulation bei chronischen Herzerkrankungen. Vorhofflimmern, Herzklappenerkrankungen, Herzinsuffizienz. *Internist (Berl.)* 2011; 52(11): 1301-1302, 1304-1306, 1308-1309.